

**Der Einfluß
weiblicher Geschlechtshormone
auf die Kreislaufdynamik**

Josef Rosmanitz

1962

Aus der Universitätsfrauenklinik zu Frankfurt/Main

(Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. med. Schwenzer)

Der Einfluß weiblicher
Geschlechtshormone
auf die Kreislaufdynamik.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

der hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Josef Rosmanitz
aus Butzbach/Hessen

Frankfurt/Main 1962



Dekan: Prof.Dr.med.Herzberg
Referent: Priv.Doz.Dr.med.H.Brehm
Korreferent: Prof.Dr.med.K.Weidler
Mündliche Prüfung: 19. Januar 1962

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Einleitung	Seite
	1
Literaturübersicht	3
I. Östrogene	4
a.) Blutdruck- und Pulsänderung	5
b.) Einflüsse auf das Gefäßsystem	8
c.) Änderung der Basal- und Hauttemperatur	13
d.) Einfluß auf kreislaufanalytische Werte	14
e.) Veränderungen des Herzstoffwechsels	16
f.) Umstimmung des Vegetativums	19
g.) EKG-Veränderungen	21
h.) Beobachtungen zum Wirkungsmechanismus	21
i.) Abbau und Umbau im Organismus	24
j.) Ausscheidung	25
k.) Einflüsse auf den Mineralhaushalt	25
Gefahren bei langer Verabreichung	26
II. Gestagene	26
a.) Einfluß auf die Basaltemperatur	26
b.) Einfluß auf das Vegetativum	27
c.) Abbau Umbau und Ausscheidung	28
d.) Physiologisch vorkommende Mengen	29
III. Stilbene	30
a.) Gefäßwirksamkeit	31
b.) Erhöhung der Hauttemperatur	32
c.) Dosierung	32
d.) Ausscheidung	32
Methoden, Versuchsanordnung und Versuchspersonen	33
I. Leermessung	35

- II -

II.Östronsulfat	Seite 36
1.1mg Östronsulfat	36
2.5mg Östronsulfat	36
3.20 mg Östronsulfat	36
4.40mg Östronsulfat	37
5.50mg Östronsulfat	37
III.Proluton i.v.	37
A.Lösungsvermittler des Proluton	37
B.Proluton i.v.	38
1.40mg Proluton i.v.	38
2.80mg Proluton i.v.	39
IV.Cyren B	39
Ergebnisse	40
I.Östronsulfat	40
1. 1mg Östronsulfat	40
2. 5mg Östronsulfat	41
3.20mg Östronsulfat	46
4.40mg Östronsulfat	47
5.50mg Östronsulfat	48
II.Proluton i.v.	51
A.Lösungsvermittler des Proluton	51
B.Proluton i.v.	53
1. 40mg Proluton i.v.	53
2. 80mg Proluton i.v.	55
III.Cyren B	56
Besprechung der Ergebnisse	61
1mg Östronsulfat	62

- III -

	Seite
5mg Östronsulfat	64
Zusammenfassung über 5mg Östr.sulf.	70
50mg Östronsulfat	71
20 bzw 40mg Östronsulfat	72
Proluton i.v.	73
Cyren B	76
Vergleich der nach zwei verschiedenen Metho-	
den bestimmten Minutenvolumina	77
Temperaturmessung	79
Zusammenfassung	82
Literaturverzeichnis	am Schluß IV-IX

E I N L E I T U N G .

Über die Kreislaufwirksamkeit der weiblichen Sexualhormone liegen bereits eine Reihe von Angaben vor. Es bestehen jedoch noch erhebliche Lücken und insbesondere finden sich in Schriftum die widersprechendsten Angaben. Zu einem bertächtlichen Teil beruhen sie sicher darauf, daß sich eine erhebliche Anzahl von Mitteilungen auf nur wenige Beobachtungen - ja, manchmal nur auf Einzelbeobachtungen - an Kreislaufkranken stützt. Andererseits haben viele das Lösungsmittel und die verabreichte Hormondosis bei ihren Schlußfolgerungen nicht berücksichtigt und die Zustandsphase der Frau vernachlässigt. Da wir aber annehmen müssen, daß sich diese widerspruchsvollen Mitteilungen auf exakte Beobachtungen stützen, machen wir es uns zur Aufgabe, möglichst eine Erklärung zu finden, die allen Befunden gerecht wird.

Frühere Untersuchungen von BREHM (9) haben eine deutliche Kreislaufänderung in Abhängigkeit vom Zyklus erkennen lassen. Mit zunächst willkürlich fetsgelegter Dosis stellten bei weiteren systematischen Untersuchungen über die Kreislaufwirksamkeit des Follikel- und Gelbkörperhormons BREHM (10), JANISCH (50) und WIEDEMANN (118) eine Abhängigkeit der Kreislaufgrößen von der verabreichten Hormondosis fest.

Die vorliegende Arbeit setzt die oben erwähnte systematische Überprüfung der Kreislaufwirksamkeit der weiblichen Sexualhormone in Abhängigkeit von der Zyklusphase, der Intaktheit des Funktionskreises Hypophyse - Ovar und der Do-

sierungshöhe fort. Ferner soll auch CYREN B - ein synthetisches Präparat (Dioxyäthylstilben) - auf seine Kreislaufwirksamkeit in den Zyklusphasen der Frau sowie nach dem Aufhören der Ovarialfunktion untersucht werden.

L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T .

In der Zeit vor dem Krieg bis in die jüngste Vergangenheit erschienen eine Reihe von Arbeiten, die Einflüsse der weiblichen Sexualhormone auf den ganzen Körper aufzeigten und diese zu ergründen suchten.

In der Literaturübersicht haben wir nur solche Arbeiten des deutschen und des uns zugängigen angelsächsischen Schrifttums berücksichtigt, die sich mit Beobachtungen der folgenden Größen und Funktionen befaßten.

- a) Blutdruck und Pulsänderungen
- b) Einflüsse auf das Gefäßsystem
- c) Änderungen der Puls- und Hauttemperatur
- d) Beeinflussung von Minutenvolumen, elastischen und peripheren Widerstandes usw.
- e) Veränderungen des Herzstoffwechsels
- f) Umstimmungen des Vegetativums
- g) EKG-Veränderungen
- h) Beobachtungen zum Wirkungsmechanismus
- i) Abbau und Umbau im Organismus
- j) Ausscheidungsmengen
- k) Einflüsse auf den Mineralhaushalt

In der nun folgenden Literaturübersicht gehen wir zunächst auf die Mitteilungen ein, die über die Östrogene gemacht wurden, wenden uns dann den Gestagenen zu und befassen uns am Ende mit den entsprechenden Literaturstellen über die Stilbene.

I. Östrogene)

Schon seit langen ist bekannt, daß die Sexualhormone auch außerhalb des Genitaltraktes ihre Wirkung ausüben. Anstoß zur Erforschung der inneren Sekretion der Keimdrüsen wurde von dem Physiologen BERTHOLD 1849 durch Kastrationsversuche an Hähnen gegeben. Hingewiesen sei in diesem Zusammenhang auf die Veränderungen der Hautanhangsgebilde der Vögel in Abhängigkeit von Geschlecht und Brutperiode. Wir erlauben uns zu zitieren: Embryologie, Starck D., Thieme Vlg. 1955, S. 238 "Beim Vogel haben WITSCHI und MÜLLER den Nachweis erbracht, daß es in beiden Geschlechtern Sexualcharaktere gibt, die nur vom männlichen Sexualhormon ausgelöst werden. In der Brutperiode ist der Schnabel beim männlichen und weiblichen Staren gelb. Kastraten und sexuell inaktive Stare haben schwarze Schnäbel. Die gelbe Farbe kann beim Kastraten nur durch die Zufuhr männlichen Hormons hervorgerufen werden." Und weiterhin: "Es sei in diesem Zusammenhang erwähnt, daß die auffallenden Sexualdifferenzierungen in der Gefiederung der Enten- und Hühnervögel dadurch zustande kommt, daß das weibliche Sexualhormon die unscheinbare Schutzfärbung des weiblichen Vogels hervorruft, während das männliche Prachtgefieder nicht durch Hormonwirkung entsteht, sondern asexuell ist, sozusagen die Normaltracht darstellt. Kastrierte Erpel unterscheiden sich im Gefieder nicht vom normalen. Hingegen legt die kastrierte Ente das Prachtkleid des Erpels an."

An den menschlichen Organen wurden im Laufe der Zeit während Zyklus und Menstuation ebenfalls die verschiedensten

Veränderungen beobachtet, deren Ursache man in den Sexualhormonen begründet sah.

Sei langem bestehen auch Beobachtungen über zyklisch schwankendes subjektives Befinden gesunder Frauen und Mädchen, das sich je nach der Konstitution verschieden auswirkt.

a) Blutdruck und Pulsänderungen.

Bei Blutdruckmessungen bei Frauen über längere Zeit beobachtete EICHBAUM(31) einen prämenstruellen Anstieg des arteriellen Blutdruckes, der während der Menstruation wieder abfiel. Er brachte dieses Verhalten des Blutdruckes in Abhängigkeit vom vegetativ-hormonalen System der Frau. Diese Beobachtung stimmt mit der Mittielung von LABHARDT und HÜSSY (59) überein.

DÖRING(28) sah ein prämenstruelles Pulsfrequenzmaximum und eine Verringerung der Schlagfolge während der Menses.

GROLLMANN(38), der bei nur wenigen Frauen über mehrere Zyklen Puls, Blutdruck und Minutenvolumen bestimmte, fand beim Blutdruck keine Schwankungen, beim Minutenvolumen nur ein solche von 5%. Die Pulsfrequenz bewegte sich zwischen 48-55 Schlägen pro Minute. Seine Mitteilung wird in ihrer Beweiskraft aber gemindert dadurch, daß er zu wenige Personen registrierte.

In seinem Werk "Alter und Krankheit"(15) und "Geschlecht und Krankheit"(17) weist BÜRGER darauf hin, daß der Blutdruck bei Männern und Frauen von 21-35 Jahren gleich ist. Die Geschlechtsdifferenz des Blutdruckes wird mit zunehmendem Alter immer beträchtlicher. Vom 39. Lebensjahr an steigt der Blutdruck-

wert bei der Frau wesentlich schneller an als beim Mann. Der entscheidende Blutdruckanstieg fällt bei der Frau in das Klimakterium, so daß man einen Zusammenhang mit den Keimdrüsen annehmen muß. Die Mitteilung von WEZLER(117/1) und FEICHTINGER(34) stützen diese Beobachtung.

Damit steht auch die Auffassung von CURTIUS-KRÜGER(25) in Einklang, daß nämlich bei Frauen mit ovarieller Insuffizienz höhere Blutdruckwerte zu beobachten sind als bei gesunden Vergleichsgruppen. In Übereinstimmung mit Bürger glaubt er damit der ätiologisch-pathogenetischen Beziehung zwischen angiospastischen Diathesen und ovarieller Insuffizienz einerseits und der essentiellen Hypertension auf der anderen Seite, eine neue und gewichtige Stütze zu geben.

Die zum Teil theoretischen Erwägungen von Curtius - Krüger fand dann später LIEBHARDT(62) in praxi weitgehend bestätigt. Er fand eine Senkung des hohen Blutdruckes nach Gaben von Follikelhormon im Verhältnis zur festgestellten Hypovarie.

KYLIN(58) weist ebenfalls auf die enge Beziehung zwischen Keimdrüsen und Hypertension hin. Er nimmt an, daß die bedeutend vermehrte Prolanausscheidung bei Hypertonikern, die er nachweisen konnte, auf Keimdrüsenausfall zurückzuführen ist.

MUNTAU (72) beobachtete nach einmaliger Injektion von 10 mg Follikelhormon bei 25 gesunden Frauen eine Blutdrucksenkung, die bis zu zwei Stunden nach der Injektion anhielt, erst danach fand wieder ein allmählicher Anstieg des Blutdruckes statt. Bei Hypertonie war die beobachtete Wirkung ausgeprägter und länger anhaltend. Mit den Ergebnissen von Muntau stehen in Einklang LA DELFA(60) und weiterhin WOYDT

(122), der in ähnlichen Untersuchungen bei 73% der Fälle eine Senkung des Blutdruckes feststellte.

LIEBHARDT (62) sah ebenfalls nach Injektion von 100-500 ME Follikelhormon bei Frauen eine Senkung des Blutdruckes, die 1-2 Stunden anhielt. Hohe Blutdruckwerte ließen sich mit dieser einmaligen Gabe nur dann beeinflussen, wenn sie ovarieell bedingt waren. Eine Abhängigkeit des Senkungsausmaßes des Blutdruckes von der Dosierungshöhe konnte nicht beobachtet werden. Ähnliche Ergebnisse erzielte CRANICIANU (23), der allerdings nur eine kürzere Senkung des Blutdruckes verzeichnete.

STEINKAMM und GIEßEN (114) und WALLIS (115) stehen mit ihren Beobachtungen hierzu im Widerspruch. Sie fanden nach einmaliger Injektion von 200 ME Progynon die gleichen Blutdruckschwankungen wie in den Kontrollmessungen nach physiologischer Kochsalsinjektion. Wallis arbeitete ebenso wie MAZER (68) mit wesentlich höherer Dosis. Sie konnten bei monatelanger hoher Follikelhormonverabreichung keine Senkung des Blutdruckes registrieren.

Die Widersprüche, die sich aus der Beobachtung von Steinkamm und Gießen ergeben, sind mit großer Wahrscheinlichkeit durch die Auswahl der Versuchspersonen gegeben. Andererseits besteht die Möglichkeit, das Ausbleiben der Blutdrucksenkung dadurch zu erklären, daß zwischen Injektion und Blutdruckmessung eine relativ zu lange Zeit liegt. Genau wie Muntau und Liebhardt beobachteten, konnten auch wir feststellen, daß oft schon nach 65 min p. inj. die klare Wirkung abgeklungen war. (Wir werden an späterer Stelle entsprechende Befunde mitteilen.)

Bei Wallis und Mazer durften dagegen gar keine Blutdruck-

senkungen auftreten, da sie - wie wir später zeigen werden - das Follikelhormon zu hoch dosierten.

Zusammenfassend dürfen wir folgendes feststellen:

In niedriger Dosierung (den physiologischen Verhältnissen mehr entsprechend) bewirkt follikelhormon eine 1-2 Stunden dauernde Blutdrucksenkung. Diese ist besonders deutlich bei durch Hypovarie bedingter Hypertension. Eine hohe Dosis und lange Zufuhr des Hormons bedingt keine Abnahme des Blutdrucks. Diese scheinbaren Widersprüche lösen sich auf, wenn man die Beobachtung von BREHM(9,10) und ARTNER(1,2) heranzieht. Danach hat Follikelhormon in niedriger Dosierung Einflüsse auf das Vegetativum im Sinne des Parasympathikotonus, während eine Dosis, die weit über das physiologische Vorkommen hinausgeht, eine Umstimmung im sympathischen Sinne verursacht.

b) Einflüsse auf das Gefäßsystem

Über die Gefäßwirksamkeit der weiblichen Sexualhormone liegen eine Reihe sich ergänzender Veröffentlichungen vor.

Gefäßerweiterung

CURTIUS-KRÜGER(25) weist in seiner Monographie "Das vegetativ-endokrine Syndrom der Frau" darauf hin, daß die durchblutungssteigernde Wirkung des weiblichen Gonadenhormons zu den intensivsten extragenitalen Funktionen gehört.

KLOSE und OTTO(56) haben beobachtet, daß laufende kleine Gaben weiblicher Sexualhormone die Krampfbereitschaft der Koronarien herabsetzt, während einmalige große Gaben zu Spasmen führen. Auch SCHERF(103,104,105) teilt eine koronarerweiternde Wirkung des Follikelhormons mit.

Intimaschutz

PETZOLD(81)beobachtete nach Gaben von Follikelhormon bei Kaninchen eine Rückbildung der Verschwellungsprozesse an der Gefäßintima einer experimentell erzeugten Endoangitiis obliterans.Er läßt die Frage offen inwieweit eine parasymphatische Reaktionslage des Organismus als Folge der Hormonbehandlung mit der Tendenz zu Vasodilatation eine Rolle spielt,oder ein direkter Intimaschutz durch Sexualhormone zustandekommt.

Auch RAISCHOW(87)spricht von einem Intimaschutz.

Gefäßpermeabilität

BURGER(18)weist darauf hin,daß Follikelhormon selbst in kleinsten Mengen die Gefäßpermeabilität erhöht,durch Progesteron jedoch in seiner Wirksamkeit potenziert wird.

An kapillarmikroskopischen Untersuchungen stellte WILBRAND (120)eine prämenstruelle und menstruelle Strömungsverlangsamung des Blutes fest.

BUCHHOLZ(12,13)beobachtete an vergleichenden Messungen der Basaltemperatur und der Kapillarresistenz während des Zyklus der Frau eine ausgesprochen biphasische Verlaufsform der Kapillarresistenzkurve mit einer Verminderung während der Corpus-luteum-Phase.

Einen Einfluß der weiblichen Sexualhormone auf die Kapillarpermeabilität gaben ebenfalls BURGER,HAGER und ZIMMERMANN(19) an.Sie beobachteten eine herabgesetzte Permeabilität der Kapillaren nach Verabfolgung hoher Dosen Follikelhormon und Progesteron.Follikelhormon allein führt in hohen Dosen zu einer Steigerung der Permeabilität.Auch RICHTER und ALBRICH

(95)sahen eine signifikante Steigerung der Gefäßpermeabilität nach hohen Follikelhormondosen.

STEINACH, REDISCH und KUN(113) und REDISCH(93)sahen eine hyperämisierende Wirkung an den Gefäßen des Gehirns, der Haut, des Mesenteriums und der Darmschlingen. Sie schrieben den Effekt an den Gefäßen nach Follikelhormongaben einem humoral-nervösen Mechanismus zu.

"Antilucusstoff"

Von SANDWEIS und Mitarbeitern(100) und KATSCH und PICKERT(52) wurde auf das seltene Vorkommen eines Ulcus ventriculi und duodeni bei graviden Frauen hingewiesen und mit einem "Antilucusstoff" erklärt, den sie im Follikelhormon vermuteten. Therapeutische Versuche blieben jedoch sehr zweifelhaft. Möglicherweise besteht die Erklärung des "Ulcusverhütenden Stoffes" in der von Steinach und Redisch beschriebenen hyperämisierend wirkenden Eigenschaft des Follikelhormons.

Erklärungsversuche zum Wirkungsmechanismus

LA DELFA(60)stellte eine zentrale parasymphatikotrope Wirkung des Follikelhormons und einen unmittelbaren Gefäßangriffspunkt zur Diskussion.

Sehr wichtig scheint uns auch die Mitteilung von RATSCHOW und Streckner(92)zu sein, die keine Wirkung nach Follikelhormoninjektion an den Gefäßen sahen, wenn die Hypophyse ausgeschaltet worden war.

RATSCHOW(86,87,88,89,90,91,92)schrieb dem Follikelhormon nicht nur eine Wirkung auf die Gefäße des inneren und äußeren Genitale zu sondern auch auf die Gefäße des Beckens, der unteren Extremität, des Herzens und der Haut im Sinne einer

Mehrdurchblutung durch Weitstellen der Arteriolen und Abdichten ihrer Intima. Inwieweit diese Wirkung durch zentrale Beeinflussung zustandekomme, ist bisher noch nicht vollständig geklärt.

Ein Angreifen über das Nervensystem sei möglich. Einen Grund hierfür sah Ratschow in der stärkeren vegetativen Labilität der Frau. Bei der geschlechtsreifen Frau verlief die Wiedererwärmungszeit nach kaltem Handbad in zyklischen Schwankungen. In der Follikelphase fand sich ein gesteigerter Arteriolen-tonus als Ausdruck einer Vagotonie, während die Corpus-luteum-Phase durch eine Dilatation der Arteriolen mit verkürzter Wiedererwärmungszeit sich kennzeichnete.

von
Die Ratschow mitgeteilten guten therapeutischen Erfolge der Östrogene auf die mit Ergotamin erzeugte Gangrän des Rattenschwanzes wurden bewußt nicht erwähnt. Sie sind mit den hier zitierten Ergebnissen und unseren eigenen Mitteilungen nicht unmittelbar zu vergleichen. Nach STARCK (Embryologie, 1955, Thieme Vlg.) gehört die Schwanzregion entwicklungsgeschichtlich zur Genitalsphäre. HOHLWEG (47/1,2) folgert danach, daß sie deshalb mehr als der übrige Körper der hormonalen Steuerung unterliege, während der übrige Organismus mehr einer Beeinflussung des vegetativen Nervensystems untersteht.

Nach Ratschow kommt die Wirkung des Follikelhormons dadurch zustande, daß in der weiblich bestimmten Zelle Proliferationsvorgänge ausgelöst werden, denen hyperämische Prozesse koordiniert sind.

Nach dem gleichen Forscher sollte man nicht von einer Vasoaktivität der Sexualhormone sprechen sondern von einer Vaso-

affinität, die nicht als primäre Eigenschaft der Seroidhormone zu betrachten seien, sondern durch Einwirkung auf bestimmte Zellgruppen bedingt.

Sehr wichtig scheint uns ferner die von Ratschow in tierexperimenteller Untersuchung gemachte Erfahrung zu sein, daß eine Abhängigkeit der Sexualhormonwirkung vom allgemeinen Zustand gegeben ist. So beobachtete man bei ruhigen Tieren einen wesentlich stärkeren Effekt als bei erregten und ängstigten, bei denen die Reaktion zuweilen sogar ganz ausblieb.

Folgendes sei zusammenfassend festgehalten:

Es besteht eine zyklische Veränderung der Wiedererwärmungszeit nach kaltem Handbad und der Kapillarpermeabilität bei der geschlechtsreifen Frau, für die in der Follikelphase ein Vagotonus und in der Corpus-luteum-Phase ein Sympathikotonus verantwortlich gemacht wird.

Ferner bewirken "kleine" Dosen Follikelhormon eine durchblutungsfördernde Gefäßreaktion auch außerhalb des Genitaltraktes. Bei "hohen" Dosen kommt es zu einem Spasmus.

Bei starkem Überwiegen des Sympathikotonus - wie in der Erregung beim Tier - reicht der Anstoß, den die verabreichte Follikelhormonmenge ausübt, nicht aus, die Gesamtumstellung des vegetativen Nervensystems herbeizuführen. Bei Ruhe dagegen genügt eine "geringe" Follikelhormonmenge, die herrschende Einstellung des vegetativen Nervensystems zu fördern, das heißt den Vagotonus zu vermehren. Gerade diese Beobachtung scheint uns für viele Widersprüche in der Literatur den Lö-

sungsweg aufzuzeigen. Oft wurde bei den Messungen die Ausgangslage nicht genügend berücksichtigt. Darans entstanden dann Reaktionen, die nicht in größeren Zusammenhang paßten.

c) Änderungen der Basal- und Hauttemperatur

Aus der Verlaufsart der weiblichen Basaltemperaturkurve, die ihr stärkstes Absinken zur Zeit der größten Östrogenaktivität aufweist, schloß man auf eine Temperaturwirksamkeit der Östrogene.

Basaltemperatur

PALMER(78,79) fand nach Iⁿjektion von 5mg Östronbenzoat bei beidseitig ovariectomierten Frauen einen Abfall der Körpertemperatur, der zwei Tage andauerte. Mit ihm stimmen eine Reihe anderer amerikanischer Forscher überein (Cit. 1,2).

RUBINSTEIN(97) sah den größten Tiefstand der Basaltemperaturkurve präovulatorisch durch die größte Östrogenaktivität jener Zeit bedingt.

Hauttemperatur

Ein sofortige Erhöhung der Hauttemperatur maß FRANKE(36) nach Follikelhormoninjektion, seine Messungen machte er allerdings bei abgesunkener Hauttemperatur (digit. mort., claud. intern., ulcus crur. etc.).

RATSCHOW(88,91) wies ebenfalls nach Östradiolinjektionen 2-3 Stunden lang eine Erhöhung der Hauttemperatur um 1-4 Grad C. nach, die von der Dosierungshöhe keine Abhängigkeit zeigte. Auch subjektiv verspürten die Versuchspersonen 10-20 min p.i. ein Wärmegefühl. Diese Temperaturerhöhung in der Haut konnte

Jedoch nur in der Corpus-luteum-Phase und während der Menstruation bei erniedrigter Ausgangslage erreicht werden.

d) Beeinflussung kreislaufanalytischer Werte

Es gelang BREHM(9,10) in kreislaufanalytischen Untersuchungen bei einer großen Anzahl kreislaufgesunder Frauen nachzuweisen, daß während der Follikelphase das Minutenvolumen und die Werte der Pulsfrequenz beträchtlich unter denen der Corpus-luteum-Phase gelegen sind. Die zyklischen Schwankungen der Pulsfrequenz legten auch BALARD und SIDAIN(4) und DÖRING (28,28/1) in gleicher Weise dar. Brehm erklärte die Einschränkung der Leistungsfähigkeit Frau zur Zeit der Menses mit dem Absinken des Minutenvolumens.

Es gelang Brehm weiterhin zu beweisen, daß Follikelhormon in hohen Dosen bei einmaliger Injektion zwar eine Steigerung des Minutenvolumens bedingte, eine Dosis, die den physiologischen Mengen näherkommt, jedoch eine Senkung des Minutenvolumens hervorrief.

Nach Östrogengaben beobachteten KRÖTZ und WIEBERS(57) bei Herzkranken eine Verlängerung der Austreibungszeit, eine grösser werdende Diastole und eine Abnahme der Pulsfrequenz. Sie gaben an, daß ungefähr 5mg Östradiolnatriumphosphat in der Wirkung 0,5mg Strophanthin entspreche. Bei gesunden Menschen war die Wirkung nicht so ausgesprochen.

BÜRGER(15,16,17) fand bei Untersuchungen von Männern und Frauen eine deutliche Sexualdifferenz verschiedener Kreislaufgrößen. Er erklärte diese Unterschiede mit der Wirkung der Sexualhormone, die sehr "wahrscheinlich viel ausgiebiger

in die metabolischen Vorgänge bei der Herzkontraktion einwirkten als uns bisher bekannt ist."

Beim Minutenvolumen fand sich nicht immer eine deutliche Geschlechtsdifferenz.

Bei der Pulswellengeschwindigkeit bestanden zwischen Männern und Frauen erhebliche Unterschiede, die sich mit zunehmendem Alter vergrößerten.

Die mechanische Systole hatte nach der Pubertät beim Manne ebenfalls einen höheren Wert, ein Maximum erreichte dieser Unterschied im Laufe der Geschlechtsreife und konvergierte wieder mit zunehmendem Alter.

BREHM (9,10), DÖRING (28,28/1) und ARTNER (1,2) erklären die zyklischen Veränderungen der Kreislaufgrößen - Pulsfrequenz, Minutenvolumen, Systolendauer usw. - auf dem Wege einer vegetativen Tonusänderung, die sich in anderen Zeichen wie Eosinophilie, relative Lymphozytose, erhöhte Darmperistaltik, Absinken der Basaltemperatur auch äußere. Nach diesen Darlegungen ist die Follikelphase bestimmt durch eine parasympathische Reaktionslage des vegetativen Nervensystems und die Corpus-luteum-Phase durch eine sympathische. In diesem Zusammenhang sei auch HOFF (46,47) angeführt, der sagt: "...das Follikelhormon ist ein Ton im parasympathischen Konzert." Andere Angaben fanden sich bei GROLLMANN (38), er sah während des Zyklus eine Schwankung der Pulsfrequenz zwischen 45-55, hielt diese jedoch für zu gering, um daraus Schlüsse ziehen zu können.

Auch HERZ, TULLNER und Mitarbeiter (41) fanden nach Infusion hoher Östrogendosen keine Abnahme der Pulsfrequenz, was nach

den Darlegungen von BREHM(10) und WIEDEMANN(118) ohne weiteres verständlich ist und wonach sogar ein Anstieg erwartet werden kann.

Zusammenfassend sei festgestellt:

Follikelhormon in einer Dosis, die dem Physiologischen nahe kommt, ändert die Kreislaufgrößen im Sinne eines Parasympathikotonus. In größeren Mengen verabreicht führt Follikelhormon zu einem Anstieg des Minutenvolumens.

Bei Herzkranken sind die Veränderungen ausgesprochener.

Es besteht ein Kausalzusammenhang zwischen dem Follikelhormonanstieg und Abfall und den Kreislaufänderungen während des Alterns der Frau. Man nimmt einen ursächlichen Zusammenhang zwischen dem Blutdruckanstieg in der abklingenden Geschlechtsreife und beginnender Menopause und dem zur gleichen Zeit verschwindenden Follikelhormon an. Bestätigt wird dies durch den Blutdruckanstieg in der operativ bedingten Menopause. (FEICHTINGER 34).

e) Veränderungen des Herzstoffwechsels

Im Tierexperiment, durch EKG und Leistungsregistrierungen wurde wiederholt ein auf den Herzstoffwechsel günstiger Einfluß der Östrogene nachgewiesen.

Glykogengehalt

RATSCHOW und STRECKNER(92) sahen eine Vermehrung des Glykogengehaltes von Herz und Leber nach Östrogengaben.

SCHUMANN(109) bestätigte diese Mitteilung durch seine Feststellung, daß beim Tier nach Kastration eine Glykogen- und

Kreatinphosphorsäureverarmung des Herzens zustandekommt, die durch Sexualhormontherapie wieder kompensiert werden kann.

Durchblutung und Arbeitsleistung

KLOSE und OTTO(56) stellten eine weitgehende Abhängigkeit des funktionellen Herzgeschehens von der hormonellen Versorgung des Organismus fest. Während kleine Dosen von Östrogenen eine günstige Wirkung auf das Herz ausübten, sahen sie bei hohen Dosen Tiegerung und Rundzellinfiltrierung des Herzmuskels.

LUFT und MALMSTROM(64) stehen mit dieser Beobachtung im Einklang, sie registrierten eine Verbesserung der Arbeitsleistung, Rückgang der EKG-veränderungen und subjektive Erleichterung nach der Injektion von long Follikelhormon bei Patienten mit Coronarinsuffizienz.

Ebenfalls sah RATSCHOW(88) eine 100%-ige Verbesserung der Arbeitsleistung nach Sexualhormonbehandlung; als Erklärung führt er die Anreicherung des Muskels mit Glykogen an.

Diese günstige Beeinflussung des reduzierten Herzstoffwechsels erklärte SCHIMMERT(106, 107) damit, daß durch den nach Östrogenen hervorgerufenen Vagotonus der Sauerstoffverbrauch und Bedarf des Herzmuskelgewebes stärker abnehme als die Durchblutung und dadurch eine Besserung des Zustandes eintrete.

Myokardinfarkt

Bei der Frau kommt während der Geschlechtsreife ein Myokardinfarkt selten vor. Jenseits des 55. Lebensjahres steigen die Coronarerkrankungen der Frau steil an, so daß in wenigen Jah-

ren gegenüber der Erkrankungszahl von Männern kein Unterschied mehr besteht. (BÜRGER 15, 16, 17, u. v. a.). Aus dieser statistischen Erfahrung forderte man unbedingt einen endokrinen Faktor zur Erhaltung der Integrität des weiblichen Gefäßsystems bis zum Abschluß der germinativen Phase.

Ein viel häufigeres Vorkommen des Herzinfarktes bei Männern zwischen 20-46 Jahren als in der entsprechenden entsprechenden Frauenaltersgruppe fanden HOCHREIN (44), RAAB (Cit. nach 44), BAKER und WILLIUS (3), HOCHREIN (42, 43), GLENDY, LEVINE und WHITE (37), WUEST (123) und BÜRGER (14, 15, 16).

Gestützt wurde diese statistische Erfahrung noch durch die theoretisch daraus abgeleitete Forderung, die SPITZER, LEE und THOMAS (110) bewiesen haben. Danach stellten sich bei Frauen, die vorzeitig in die Menopause eingetreten sind, Myokardinfarkte wesentlich häufiger ein als bei einer gesunden Vergleichsgruppe. Durch WUEST (123) wurde diese Mitteilung bestätigt. Er fand bei 49 Frauen, die 2-42 Jahre ante mortem beidseitig ovariectomiert wurden, wesentlich stärkere koronarsklerotische Veränderungen als bei einer Vergleichsgruppe von Frauen mit Ovarien. Die Koronarsklerose war jedoch schwächer als bei Männern.

STAMBER und Mitarbeiter (111) schrieben den Östrogenen eine Schutzwirkung gegen die Entwicklung der Cholesterin-Arteriosklerose besonders in den Koronarien zu. Auch GROROND (39) nimmt an, daß den Gonadenhormonen der Frau zusätzlich eine selektive antiarteriosklerotische Wirkung zufalle.

f) Umstimmung des Vegetativums

SCHUMANN(109) vertrat bezüglich der Wirkung auf das Vegetativum die Auffassung, daß die Östrogene durch ihre zur Thyreoidea antagonistische Wirkung erregend auf das parasympathische System wirkten. Damit stimmten auch LÜSER(63) und BIRD(7) überein, die nach Östrogengabe eine verminderte Sauerstoffaufnahme und Grundumsatzsenkung beobachteten. Sie waren der Meinung, daß durch die Östrogene nicht nur eine Hemmung der gonadotropen Hormonausschüttung aus dem Hypophysenvorderlappen sondern auch eine Verminderung der thyreotropen Komponente zustandekomme.

Auch HOFF(46,47) wies auf die enge Beziehung Hypophyse-Ovar-Thyreoidea hin. So treten vielfach nach Kastration, im Klimakterium und in der Menopause Hyperthyreosen oder Thyreotoxikosen auf, weil neben der vermehrten Gonadotropin-Ausschüttung auch das thyreotrope Hormon verstärkt gebildet und ausgeschwemmt wird. Ebenso ist es eine alte Erfahrung, daß häufig in Zusammenhang mit der Menstruation die Schilddrüse anschwillt.

WATZKA(116) fand während des Zyklus eine Grundumsatzsteigerung, was er als Ursache des Basaltemperaturanstieges post ovulationem ansah. Er erklärte seinen Befund mit der Anregung der Schilddrüsenfunktion durch den Abbruch der Follikelhormonbildung. Diese Auffassung läßt sich heute nicht mehr aufrechterhalten. Nach neuerer Ansicht beruht der Temperaturanstieg in der zweiten Zyklushälfte auf dem thermogenetischen Effekt des Progesterons. (MAGALLON und MASTERS 65, PERLMANN 80).

Bei Herzkranken stellte KRÖTZ und WIEBERS(57) eine Verlän-

gerung der Austreibungszeit und Verkürzung der Anspannungszeit bei abnehmender Pulsfrequenz nach Follikelhormongaben fest. Diese Wirkung der Gonadenhormone wurde als parasymphathikomimetischer Effekt interpretiert.

RATSCHOW(90,92) sah das Zeichen einer parasymphathikotonen Wirkung der Follikelhormone in einer verlängerten Wiedererwärmungszeit der Hand nach kaltem Bad und einem erhöhten Arteriolentonus, den auch MC GRATH(69) bestätigt hat.

Einen rhythmischen Wechsel zwischen der durch den Sympathikus beherrschten Corpus-luteum-Phase und der durch den Parasympathikus bestimmten Follikelphase wies ARTNER(1,2) in Untersuchungen der Tubenmotilität und der Reaktion der Tuben auf P_{rnsK} gegenüber nach.

SCHIMMERT(106,107), WIDNER(117) und LA DELFA(60) hielten ebenfalls eine vagotone Wirkung des Follikelhormons für erwiesen. Sie wollten diese in der Therapie der Koronarinsuffizienz ausgenutzt wissen.

WILLIG und STEINKAMM(121) vertraten die Auffassung, daß es bei zentraler und peripherer Parasympathikusreizung und intaktem Funktionskreis Hypophyse-Ovar zu einer Anregung der Follikelhormonproduktion komme.

Auf den ersten Blick standen die Ergebnisse von EFFKEMANN und STRÜVER(29,30) hierzu im Widerspruch. Sie injizierten bei Katzen 24 Stunden vor der Beobachtung sehr hohe Follikelhormondosen und sahen Pupillenreaktionen, die auf eine sympathikomimetische Wirkung des Follikelhormons schließen ließen. Es ist denkbar, daß ihre Ergebnisse durch die hohe Dosierung hervorgerufen wurden (wir werden entsprechende eigene

Befunde später mitteilen) oder die Tiere ausgelöst durch Angst oder Erregung eine vom Normalen abweichende Reaktion zeigten(s.Ratschow88).

Wir möchten zusammenfassen:

Eine Reihe von Forschern wies auf die enge Beziehung und gegenseitige Beeinflussung der Glieder des Funktionskreises Hypophyse-Ovar-Thyreidea hin.

Es wurde ein zyklischer ^{Wechsel} zwischen Parasympathikotonus in der Follikelphase und Sympathikotonus in der Corpus-luteum-Phase nachgewiesen. Auch experimentell ließ sich nach geringen Follikelhormongaben ein Parasympathikotonus hervorrufen.

g) EKG-Veränderungen

Bei EKG-Auswertungen fielen CRISPOLDI(24) Veränderungen auf, die für einen verstärkten präovulatorischen Vagotonus sprachen.

SCHERF(103,104,105) fand bei klimakterischen und bei Frauen mit ovarieller Insuffizienz die gleichen Zeichen einer Koronarmangeldurchblutung im EKG. Es ergaben sich keine organischen Befunde und auf Follikelhormontherapie verschwanden die Beschwerden und die Zeichen im EKG.

Hingegen glaubte SCHULZ(108) nicht, charakteristische EKG-Veränderungen während des Zyklus gegen bekannte Tagesschwankungen abgrenzen zu können.

h) Beobachtungen zum Wirkungsmechanismus

Beeinflussung der Hyaluronidase

OBAL(74) erklärte die Erhöhung der Grenzflächenspannung der

Zellwände, die kapillardichtende Wirkung sowie eine vermehrte Kapillaraktivität durch die Hyaluronidasehemmung der Östrogene, durch die es zu einer Hyaluronsäureanreicherung im Gewebe kommt, die dann für die eintretende Reaktion verantwortlich gemacht wird.

Auch RATSCHOW(90,92) sowie BURGER(18) waren der Auffassung, daß für die Gefäßaktivität der Östrogene die Hyaluronidasehemmung entscheidend sei.

Eingreifen in den Acetylcholin-Cholinesterase-Stoffwechsel
Nach Östrogengaben konnte REYNOLDS(94) eine Vermehrung des Acetylcholingehaltes im Kaninchenuterus nachweisen.

Auch RATSCHOW(91) war der Auffassung, daß die Wirkung der Östrogene auf Herz und Gefäßsystem mit durch eine örtliche Anreicherung von Acetylcholin zustandekomme.

BURGER(18) glaubte ebenfalls an ein Eingreifen der Östrogene in den Acetylcholin-Cholinesterase-Fermentstoffwechsel. Er fand auch eine Vermehrung des Acetylcholins in den ersten zwei Dritteln des weiblichen Zyklus.

Physikalische Grenzflächenaktivität

Noch einen Grund für die Gefäßaktivität sah BURGER(18) in der physikalischen Grenzflächenaktivität der Steroide. Daneben mache es die Lipoidstruktur der Zellmembranen und die Fähigkeit der Sexualhormone Lipoidverbindungen einzugehen wahrscheinlich, daß die Semipermeabilität der Zellmembran durch die Sexualhormone beeinflusst werde.

Einfluß auf den Kreatinphosphorsäurestoffwechsel

Einen Einfluß weiblicher Sexualhormone auf den Stoffwechsel

sel sahen BÜRGER(17) und SCHUMANN(109) dadurch gegeben, daß es im Klimax und nach der Kastration zur Kreatinurie kommt. Diese kann durch Sexualhormongaben wieder zum Verschwinden gebracht werden. Darauf wiesen ebenfalls READ, MAC NEAL, BÜHLER, SCHITTENHELM und KUN und PECZENIK hin.

Östrogene als H_2 -Überträger

HÜCHSTER und QUASTEL(45) schrieben den Östrogenen die Fähigkeit zu, intrazellulär als H_2 -Überträger wirken zu können. Sie seien in der Lage Cytochrome zu verdrängen.

Strukturähnlichkeit zwischen Herzglykosiden und Sexualhormonen

Auf die strukturelle Verwandtschaft zwischen Herzglykosiden und Sexualhormonen wies BÜRGER(17) hin; schon viele Autoren sahen den Grund der kardiotropen Wirkung der Sexualhormone in dieser Ähnlichkeit. (Den Sex.hormonen fehlt lediglich ein Laktonring an C_{17} und eine OH Gruppe an C_{14} .)

In der jüngsten Zeit gelang die Darstellung eines Stoffes, strukturell zu den Östrogenen gehörig (Diäthylaminoäthoxyhex-oestrol), der nur die Gefäßaktivität nicht aber eine Wirkung auf die primären und sekundären Geschlechtsmerkmale aufwies. RÜNTHER und THEISS(98), MILLA und GRUMELLI(70), CAVALLINI und MASSARINI(21).

Lipoidspiegel und Arteriosklerose

PICK, STAMMLER, ROEBARD und KATZ(83) verfütterten Cholesterin und Baumwollöl bei Tieren, einer Kontrollgruppe gaben sie zusätzlich 1mg Östronbenzoat zu. In beiden Gruppen fand sich

eine Koronarsklerose, in der zweiten Gruppe jedoch eine wesentlich geringere. Bei Tieren der Gruppe eins verschwand nach Östrogenbehandlung die Koronarsklerose wieder. Ebenso konnte BARR(5) beim Hahn, nicht aber bei der legenden Henne, Arteriosklerose erzeugen und umgekehrt beim Hahn wieder durch Östrogenezufuhr beseitigen. Auch beim Menschen beobachtete Barr einen sexualdifferenten Lipoidspiegel, der sich im Anschluß an die Menopause verwischte. Ebenfalls stellte er beim Infarktpatienten -ROBINSON(96) bei klimakterischen Frauen - nach Östrogenezufuhr eine Senkung des Lipoidspiegels fest. Testosteron bewirkte das Gegenteil. Möglicherweise ist die günstige Beeinflussung von Angina pectoris und der stationäre Lähmungsrückgang bei Hemiplegie nach Östrogengaben, die BÜHLER(14), LASCH(61), LUFT und MALMSTROM(65) mitteilten, durch obige Beobachtung erklärbar.

1) Abbau und Umbau im Organismus

Den Beweis dafür, daß die Östrogene in der Leber um- und abgebaut werden sah HOFF(46) darin, daß bei Leberparenchymschäden noch hochaktive Östrogene im Harn ausgeschieden werden. Ferner beobachtete man bei geschädigter Leber eine verstärkte Follikelhormonwirkung im Körper. Beim Manne kommt es ebenso wie bei der Frau zu einem Hypogenitalismus durch die Bremsung der Hypophyse durch den erhöhten Follikelhormonblutspiegel.

Die Verteilung von radioaktiv markiertem Östronsulfat hat DAVIS und KELSEY(27) bei der Ratte beobachtet. Nach i.v. Injektion stellten sie bei der Sektion kurze Zeit später die

die größte Konzentration in der Niere fest, während nach 15 min die Leber und der Genitaltrakt die größte Konzentration zeigten.

j) Ausscheidungsmengen

KAISER(51) wies bei mehreren gesunden Frauen mit biphasischer Basaltemperaturkurve eine Ausscheidung von Gesamtöstrogenen im Tagesdurchschnitt zwischen 30-58 Gamma nach; die Ausscheidung erfolgte zum größten Teil im Harn, nur geringe Mengen fanden sich in der Galle.

k) Einflüsse auf den Mineralhaushalt

Von BRAUN(8) wurde auf das Absinken des Ca-Blutspiegels im Prämenstruum und zur Zeit der Menses hingewiesen.

Ob die seit langem bei ovarieller Insuffizienz und in dem Klimakterium beobachtete Osteoporose durch einen Mangel an Östrogenen zustandekomme, konnte bis heute nicht mit ausreichender Sicherheit geklärt werden.

MARX(66) beobachtete gelegentlich während des Zyklus bei Herzkranken eine verzögerte Wasserausscheidung und damit verbundene Gewichtszunahmen bis zu 1kg.

DÖRING und FEUSTEL(28/1) beschrieben eine prämenstruelle Hydratation der Gewebe. Nach JAGIC und NAGEL(49) retiniert der Organismus während der Menstruation Wasser bis zu einem Kilogramm. Diese Retention soll bedingt sein durch den Follikelhormonblutspiegel, durch Natriumretention und Kolloidverschiebungen der Plasmaeiweißkörper.

Gefahren langer und intensiver Östrogenverabreichung
SCHUMANN(109) ist der Auffassung, daß bei hohen Östrogendosen eine Hemmung des blutbildenden Systems eintrete. Ferner wies er darauf hin, daß bei langer Verabreichung bei Jugendlichen eine Keimdrüsenatrophie eintrete.

Als Gefahren einer langen und intensiven Östrogenverabreichung wurde neben den Auswirkungen auf die primären und sekundären Geschlechtsmerkmale ein ungünstiger Einfluß auf den Wasserhaushalt beobachtet. Gelegentlich kam es zu erheblicher Wasserretention, die auf eine Hemmung der Hormonausschüttung aus dem Hypophysenhinterlappen zurückgeführt wurde.

Bei anderen Autoren fand sich über die von SCHUMANN(109) mitgeteilte direkte kanzerogene Wirkung der Östrogene kein Hinweis. Es sei an dieser Stelle BUTENANDT-LASSAGUE (cit. bei Orator, V., Allg. Chirurgie, J.A. Barth, Leipzig, 1948) zitiert:

"Den Östrogenen Stoffen kommt an sich keine krebsauslösende Wirkung zu. Die Hormone führen bloß zu lebhaften Zellproliferationen (z.B. in der Brustdrüse ect.), die Voraussetzung zur Krebsentstehung ist."

II. Gestagene

a) Einfluß auf die Basaltemperatur

BUXTON und ENGLE(20) untersuchten Strichküttetagen und frisch durch Laparatomie gewonnene Corpora-lutea und verglichen die Ergebnisse mit der Basaltemperaturkurve. Dabei stellten sie zwischen dem Temperaturanstieg zu Beginn der zweiten Zyklushälfte und dem Funktionszustand von Endometrium und Corpus

luteum eine Diskrepanz fest. Eine Erklärung dieser Beobachtung sahen sie darin, daß das Temperatursentrum auf wesentlich geringere Mengen Progesteron reagiert als Endometrium und Vaginalepithel und bereits durch die präovulatorisch schon einsetzende Bildung von Progesteron in der Theka interna des Follikels stimuliert wird.

PALMER(78,79) fand nach Injektion von long Proluton einen anhaltenden Anstieg der Basaltemperatur.

JANISCH(50) registrierte ebenfalls einen Temperaturanstieg während des Zyklus und bei klimakterischen Frauen nach der Injektion von Progesteron. Bei Kastratinnen beobachtete er diesen Effekt nicht. Mit ihm stimmen MAGALLON und MASTRES(65) und PERLMANN(80) nicht ganz überein. Nach ihren Versuchen lassen sich mit Progesteron auch bei Greisinnen und Männern Temperatursteigerungen hervorrufen.

b) Beeinflussung des Vegetativums

Auf die Beobachtungen von BREHM(9,10) und ARTNER(1,2) wurde schon hingewiesen. Sie stellten einen Sympathikotonus in der Corpus-luteum-Phase fest.

So sahen nach Injektion physiologischer Mengen Progesteron BREHM, JANISCH und WIEDEMANN(10) eine Steigerung des Minutenvolumens. Dauer und Ausmaß waren von der Intaktheit des Funktionskreises Hypophyse-Ovar abhängig.

EFFKEMANN und STRÜVER(29,30) beobachteten bei Katzen eine parasympathikomimetische Wirkung des Progesteron. Es ist sehr wahrscheinlich, daß bei ihnen diese Reaktion durch den Lösungsvermittler hervorgerufen wurde. Wir werden später ent-

sprechende eigene Befunde mitteilen. Einen zweiten Weg, die vorliegenden widersprechenden Befunde physiologisch zu klären, finden wir bei HOFF(46). Wir würden so unmittelbar auf die Versuche, die mit sehr hohen Progesterondosen durchgeführt wurden, den auch von anderen Forschern beobachteten Sympathikotonus annehmen müssen. Da sich die Registrierung aber erst 24 Stunden nach der Injektion vollzog, ist es sicher, daß nicht nur die zugeführten Hormone inaktiviert und ausgeschieden waren (s. Hoskins 48), sondern daß auch der normalerweise ausgelöste Sympathikotonus durch gegenregulatorische Mechanismen in einen Parasympathikotonus umgewandelt wurde, als die Kräfte, die ihn aufrecht erhielten, nicht mehr im Organismus aktiv waren.

c) Abbau und Umbau, Ausscheidung

ENGELHARDT und RIML(33) schrieben dem Progesteron eine glykogenvermehrnde Wirkung in der Leber zu.

WIEST(119) fand bei einer Frau mit Gallengangsfistel beim p.injectionem 40% des radioaktiv markierten Progesteron in der Galle. Ebenso ist für die Ratte der enterohepatische Kreislauf des Progesteron nachgewiesen.

Bei Rhesusaffen konnte PFEIFFER(82) im Blut der Nierenvenen nur 16-94% des Progesteronspiegels der Nierenarterien nachweisen. Nach seiner Berechnung wurden pro Minute etwa 0,6mg Progesteron inaktiviert.

HECHTER, PINKUS und ZAFFARONI(40) wiesen im Durchströmungversuch an der isolierten Nebennierenrinde eine Umwandlung des zugeführten Progesteron in Nebennierenrindenbormon nach.

Nach der Injektion von long Progesteron stellte HOSKINS(48, beim Kaninchen im Blut des Herzens nach 5min 2 Gamma pro cm^3 fest. Nach 30 min konnte er kein Progesteron mehr nachweisen. Mit der gleichen Methode beobachtete er bei einer Graviden nach intravenöser Injektion von loomg Progesteron nach einer Minute im venösen Blut 3,8 Gamma pro cm^3 und nach 8 min 1,6 Gamma pro cm^3 .

Diese Versuche wiesen alle klar darauf hin, daß nur eine bestimmte Menge Progesteron im Blute kreist. Alles überschüssige wurde in kürzester Zeit inaktiviert. Andererseits müssen aber bestimmte Organisationssysteme bestehen, die einen notwendigen Blutspiegel aufrecht erhalten.

ZANDER(124,125) war über die Wirksamkeit und das Verhalten der Gestagene im Organismus der Auffassung, daß am 7.-8.-Tag post ovulationem die größte Progesteronaktivität bestünde, weil zu jener Zeit die größte Menge im Harn ausgeschieden wurde.

KAISER(51) konnte diese Auffassung nicht ganz bestätigen. Er fand bei täglichen Bestimmungen in mehreren Fällen eine Ausscheidung von 1,5 - 3,3mg Progesteron im Urin pro Tag und einen Gipfelwert um den 21. Tag des Zyklus.

d) Physiologisch vorkommende Mengen

FORBES(35) fand bei fortlaufenden Bestimmungen im Serum über mehrere Zyklen einen Anstieg des Progesteron in der Sekretionsphase bis zu 5,3 Gamma pro cm^3 , was einer Gesamtmenge bis zu 26mg entspricht. Außerdem ist es ihm gelungen, das Progesteron schon zwei Tage vor dem Anstieg der Basal-

temperaturkurve nachzuweisen. Hiermit stand auch OBER(75,76,77) im Einklang und auch die Werte, die BUCHHOLZ(12) angab, stimmten hiermit weitgehend überein.

KAUFMANN(53,54) und OBER(75,76,77) ermittelten experimentell einen Wert von 200-300mg Progesteron(über 10 Tage tgl. je 20 mg), der notwendig ist, um bei der Kastratin nach Östrogenvorbereitung eine derartige Umwandlung der Schleimhaut des Uterus in die Sekretionsphase hervorzurufen, wie sie sich bei der normalmenstruierenden Frau fand.

Mit diesen experimentellen Bestimmungen steht die Errechnung CORNERS(22) in schönem Einklang. Er stellte eine Progesteronproduktion von täglich 20mg fest.

KAUFMANN(53,54) und BURGER(18) schrieben den weiblichen Sexualhormonen dann die optimale Wirkung zu, wenn sie zusammen zur Wirkung kommen. Es wurde im allgemeinen ein Verhältnis Follikelhormon:Progesteron wie 1:20 angegeben. Dies stimmte auch mit dem Ausscheidungsverhältnis überein, das KAISER(51) mit 1:24 festlegte.

III. Stilbene

Zuletzt müssen wir noch auf eine Stoffgruppe eingehen, die trotz ganz anderer chemischer Struktur die Eigenschaften der Östrogene aufweist. Diese Stoffe wurden 1938 von DODDS synthetisiert und sollten alle spezifischen Eigenschaften der Östrogene nachahmen können. Ja, manche Autoren bescheinigten den Stilbenen sogar noch eine stärkere Wirkung und eine längere Wirkungsdauer als den Östrogenen.

a) Gefäßwirksamkeit

Intimashutz

PETZOLD(81) schrieb den Stilbenen bezüglich der experimentell erzeugten Endoangitiis obliterans die gleiche hemmende Wirkung auf die Gefäßveränderungen und eine Verhinderung des initialen Gefäßödems zu wie den Östrogenen.

Blutdrucksenkung

In seinen Hinweisen zur Therapie der Herz- und Kreislaufstörungen mit Sexualhormonen legte SCHUMANN(109) dar, daß die Stilbene die Östrogene voll ersetzen könnten.

FRANKE(36) beobachtete ebenfalls eine günstige, blutdrucksenkende Wirkung bei Hypertension im Klimakterium nach Cyren B Gaben. Nachteilige Erscheinungen traten nicht auf.

Auch MUNTAU(72) konnte in der blutdrucksenkenden Wirkung zwischen Progynon und Cyren B keinen Unterschied feststellen.

Hyperämisierende Wirkung

RATSCHOW(88,91) schrieb den Stilbenen eine stärkere hyperämisierende Wirkung zu als den Östrogenen. Seine Beobachtungen machte er allerdings an der Ergotaminnekrose des Rattenschwanzes. Diese Mitteilung ist deshalb nicht ohne weiteres mit den anderen Beobachtungen zu vergleichen, weil nach STARCK(Embryologie, Thieme vlg., 1955) die Schwanzregion entwicklungsgeschichtlich zur Genitalsphäre zählt und daher nach HOHLWEG(47/1,2) mehr hormonell gesteuert wird, während der übrige Organismus mehr einen vegetativ-nervösen Mecha-

nismus unterliegt.

Auf der hyperämisierenden Wirkung beruht sehr wahrscheinlich auch die bessernde Beeinflussung chronischer Magengeschwüre durch Cyrengaben. RATSCHOW(89), SCHELLER(102) und SANDROWSKI(99) sahen nach solcher Behandlung entscheidende Besserungen.

b) Erhöhung der Hauttemperatur

MOLNAR(71) und RATSCHOW und STRECKNER(92) beobachteten eine Erhöhung der Hauttemperatur. Ein Unterschied gegenüber Östrogenen bestand nicht. Ebenso zeigte sich keine Abhängigkeit des Effektes von der verabreichten Dosis.

c) Dosierung

Eine Kumulierung wurde nicht beschrieben(26). Lediglich NEUSTÄTTER(73) gab eine toxische Wirkung jedoch keine Dosis an, bei der er sie beobachtete. Alle anderen Autoren legten dar, daß für die beim Menschen in Frage kommende Dosis, keine toxischen Erscheinungen zu erwarten seien.

Für den Aufbau des Endometriums bei der Kastratin fand MASSENBACH(67) eine Menge von 10mg Cyren B notwendig. Um den gleichen Effekt mit Östradiolpropionat zu erreichen, benötigte er 25mg.

d) Ausscheidung

Die Ausscheidung erfolgt zum überwiegenden Teil in gekoppelter Form im Harn als Monoglukuronsäureglukosid und an Sulfate gekoppelt.

Methode, Versuchsanordnung und Versuchspersonen.

Bei 102 kreislaufgesunden Personen führten wir nach der physikalischen Methode von Wezler-Böger in 80 Minuten je 10 Kreislaufanalysen durch. Es handelte sich bei den weiblichen Versuchspersonen um Patientinnen der Universitäts-frauenklinik, bei den Männern um Studenten.

Mit der angegebenen Methode konnten wir alle Schwankungen und Veränderungen der Kreislaufgrößen messen oder aus den gemessenen Größen errechnen.

Wir bestimmten mit der genannten Kreislaufuntersuchungsmethode folgende Größen:

a_{AO} = Pulswellengeschwindigkeit (m/sec)

P_m = mittlerer Blutdruck (mm Hg)

f_r = Pulsfrequenz (Zahl der Pulse pro min)

S = Systolendauer (1/1000sec = 1Sigma)

T_{fem} = Grundschiwingung des Femoralis Pulses

V_m = Minutenvolumen (Liter/min)

W = peripherer Widerstand im Bereich der Arterio-
len ($\frac{\text{dyn} \times \text{sec}}{\text{cm}^5}$)

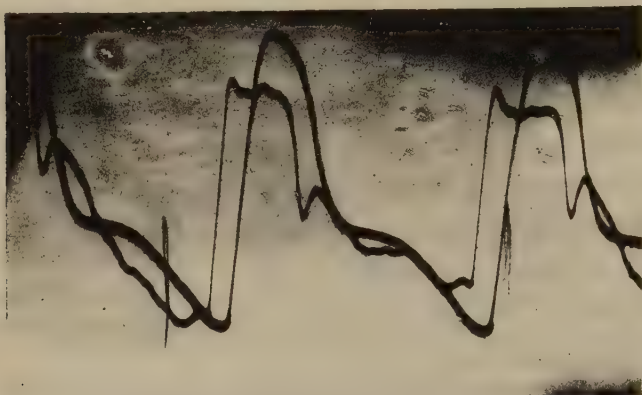
E' = elastischer Widerstand im Bereich des Aorten-
Windkessels (dyn/cm^5).

E'/W = Dämpfungsfaktor, als Ausdruck der vegetativen
Tonuslage

L = Herzleistung

Die nach der physikalischen Methode geschriebenen Kurven hatten folgende Größe und folgendes Aussehen. Das wiedergegebene Bild stellt einen Ausschnitt aus der Kurve der Pati-

entin Eva B.dar.Die Untersuchung wurde in der Follikelphase unter der Registrierungsnummer V8c vorgenommen.



Bei allen Untersuchungen hielten wir die gleiche Anordnung ein.Es herrschten auch bei allen Kreislaufanalysen die gleichen Bedingungen.

Wir achteten bei der Auswahl der Patientinnen streng darauf, daß wir nie zur Zeit der Zyklusmitte die Kreislaufmessungen durchführten,da wir befürchteten,daß durch die wechselnde Tonuslage dieser Zeit unsere Ergebnisse widersprechend werden könnten.

Vor allen Kreislaufanalysen lagen die Versuchspersonen zunächst 20 Minuten lang bequem auf einem Untersuchungsbett in einem schwach abgedunkelten Raum.Die Raumtemperatur betrug 21-22° C.Während der gesamten Untersuchungszeit waren die Versuchspersonen bekleidet.

Nach 20 minütigem ruhigen Liegen erfolgten die beiden ersten Registrierungen,deren Mittelwert als Ausgangs- und Vergleichswert für die folgenden Messungen diente.Diesen

beiden Registrierungen in der Ruhelage schloß sich die Injektion des zu prüfenden Hormons an. Während der folgenden 65 Minuten nahmen wir dann zunächst dreimal nach je 5 Minuten und 5 mal nach je 10 Minuten Kreislaufanalysen vor. Wir bestimmten in der üblichen Weise auskultatorisch den Blutdruck mittels des Quecksilbermanometers vor jeder Registrierung und maßen während der gesamten Versuchsdauer alle 5 Minuten oral die Temperatur.

Wir verwendeten die Präparate Östronsulfat (Schering), Cyren B forte oleosum (Bayer) und Progesteron (Schering), die uns von den betreffenden Firmen freundlicher Weise zur Verfügung gestellt wurden.

I. Leermessungen

Unsere Ergebnisse legten wir die Kreislaufmessungen von BREHM, JANISCH und WIEDEMANN(10) zu Grunde. Dort wurden bei 14 Personen liegend mit dem gleichen Gerät, mit dem wir unsere Kreislaufanalysen durchführten, und unter den gleichen Bedingungen Kreislaufuntersuchungen ausgeführt. Die Ergebnisse dienten zur Festlegung der Wirkung allein der Versuchsdauer und der Milieuänderung auf die Kreislaufdynamik. Bei der graphischen Darstellung unserer Ergebnisse zeichneten wir die entsprechenden prozentuellen Werte der Leermessung gestrichelt in unsere Kurven ein.

Bei den nun folgenden Angaben bezüglich des Zyklustages bzw. der Zeit nach der (natürlich erreichten oder künstlich herbeigeführten) Geschlechtsreife, des Alters, des Gewichts und aller übrigen Größen handelt es sich jeweils um die

Mittelwerte der betreffenden Untergruppe.

II. Östrosulfat

Die Frauen der ersten Untersuchungsgruppe erhielten in verschiedenen Zustandsphasen wässrig gelöstes Östronsulfat in verschieden hoher Dosierung intramuskulär verabreicht.

1. 1 mg Östronsulfat i.m.

Follikelphase: 3 Pat., 9. Tag des Zyklus, 32 Jahre alt, 60,0 kg Körpergewicht, Hb. 86%.

Corpus luteum Phase: 3 Pat., 23. 3. Tag des Zyklus, 32,3 Jahre alt, 61,6 kg Körpergewicht, Hb. 87,7%.

2. 5 mg Östronsulfat i. m.

Follikelphase: 5 Pat., 8. Tag des Zyklus, 26,6 Jahre alt, 59,2 kg Körpergewicht, Hb. 73,5%.

Corpus luteum Phase: 5 Pat., 23. 6. Tag des Zyklus, 35,8 Jahre alt, 65,6 kg Körpergewicht, Hb. 86,0%

Klimakterium: (Diagnose durch abrasio gesichert: gland. cyst. hyperplasie) 6 Pat., 49 Jahre alt, 80,5 kg Körpergewicht, Hb. 70,6%

Menopause: 5 Pat., letzte Periode vor 11,5 Jahren, keine Ausfallserscheinungen mehr, 63,5 Jahre alt, 70 kg Körpergewicht, Hb. 88,4%.

Ovariectomierte:

a) "Alt-Ovariectomierte": 5 Pat., vor 3,32 Jahren Wertheimsche Radikaloperation ausgeführt, 36,3 Jahre alt, 76,2 kg Körpergewicht, Hb. 91,8%.

b) "Frisch-Ovariectomierte": 5 Pat., die Wertheimsche Radikaloperation lag erst 12 Tage zurück und es ging keine

hormonelle Substitutionstherapie voraus, 33,3 Jahre alt, 64,5 kg Körpergewicht, Hb. 78%.

Männer: 5 Studenten, 25,8 Jahre alt, 79,3 kg Körpergewicht, Hb. 98,9%.

3. 20 mg Östronsulfat i. m.

Menopause: 3 Pat., letzte Periode vor 16 Jahren, 65,5 Jahre alt, 64 kg Körpergewicht, Hb. 91%.

4. 40 mg Östronsulfat i. m.

Menopause: 3 Pat., letzte Periode vor 12 Jahren, 62,3 Jahre alt, 69,8 kg Körpergewicht, Hb. 89,1%.

5. 50 mg Östronsulfat i. m.

Follikelphase: 6 Pat., 6. Tag des Zyklus, 24,5 Jahre alt, 59,5 kg Körpergewicht, 76,0% Hb.

Corpus luteum Phase: 5 Pat., 19. Tag des Zyklus, 27,0 Jahre alt, 64,9 kg Körpergewicht, Hb. 81,0%.

Ovariectomierte: 5 Pat., vor 3,6 Jahren wurde die Wertheim'sche Radikaloperation durchgeführt, 33 Jahre alt, 73,9 kg Körpergewicht, Hb. 90,0%.

Männer: 4 Studenten der Gruppe 2, 24,7 Jahre alt, 70,2 kg Körpergewicht, 96% Hb.

III. Proluton i. v.

A. Lösungsvermittler-Proluton i. v.

Die Ursache der widerspruchsvollen Angaben in der Literatur vermuteten wir zum Teil in der Vernachlässigung des Lösungs-

vermittlers bei der Auswertung der entsprechenden Versuche. Gestützt wurde unsere Annahme durch leicht subjektive Beschwerden, die unsere Versuchspersonen nach der Injektion des Proluton-Lösungsvermittler-Gemisches äußerten, sowie durch Kreislaufreaktionen, die für uns völlig unerwartet waren. Wir verabreichten deshalb bei einer Kontrollgruppe den Lösungsvermittler des Progesterons intravenös und berücksichtigten seine Wirkung bei der Auswertung des Effektes des Progesteron-Lösungsvermittlergemisches. Wir beschreiben also später bei der graphischen Darstellung der Prolutonwirksamkeit die Abweichung von den aus dieser Voruntersuchung ermittelten Werten. In den Abbildungen sind dann jeweils zum Vergleich gestrichelt die entsprechenden Werte der Lösungsvermittler-versuchsreihe dargestellt.

Wir registrierten 4 Personen annähernd gleichen Alters aber verschiedenen Geschlechts. Die Ergebnisse zeigten bei allen die gleiche Abweichung.

Das mittlere Alter der Versuchspersonen betrug 26,8 Jahre, das Körpergewicht 70,0 kg und das Hb. 86,5%.

B.) Proluton i.v.

1. 40 mg Proluton i.v.

Follikelphase: 3 Pat., 8. Tag des Zyklus, 38 Jahre alt, 83 kg Körpergewicht, Hb. 74,0%.

Ovariectomierte: 3 Pat., die Wertheimische Radikaloperation wurde vor 3,4 Jahren ausgeführt, 34,6 Jahre alt, 62,0 kg Körpergewicht, Hb. 92,0%

2. 80 mg Proluton i.v.

Follikelphase: 3 Pat., 5. Tag des Zyklus, 35,0 Jahre alt,
65,2 kg Körpergewicht, Hb. 75,0%.

Ovariektomierte: 3 Pat., die Wertheim'sche Radikaloperation
vor 1,5 Jahren ausgeführt, 32,6 Jahre alt, 82,1 kg Körpergewicht, Hb. 95,0%.

IV. Cyren B forte oleosum

Wir verabreichten den Versuchspersonen dieser Gruppe 5mg
Cyren B forte i.m.

Follikelphase: 5 Pat., 8. Tag des Zyklus, 37,0 Jahre alt,
69,5 kg Körpergewicht, Hb. 76,5%.

Corpus luteum Phase: 5 Pat., 21. Tag des Zyklus, 35,8 Jahre
alt, 61,0 kg Körpergewicht, Hb. 87,6%.

Klimakterium: (Diagnose einer vorausgehenden Abrasio:gland.
cyst. Hyperplasie), 49,8 Jahre alt, 75,0 kg Körpergewicht,
Hb. 78,3%, 5 Pat.

Menopause: 5 Pat., letzte Periode vor 8,6 Jahren, 59,4 Jahre
alt, 71,0 kg Körpergewicht, Hb. 92,0%.

Ovariektomierte: 5 Pat., die Wertheim'sche Radikaloperation
wurde vor 2,1 Jahren ausgeführt, 35,4 Jahre alt, 58,1 kg
Körpergewicht, Hb. 90,0%.

ERGEBNISSE

Im folgenden beschreiben wir nicht die Abweichung von der Ausgangsmessung sondern schildern die Unterschiede zur Leermessung. Die Werte des Leertestes sind in den nun folgenden graphischen Darstellungen gestrichelt eingezeichnet.

Gleich zu Beginn möchten wir noch auf eine Beobachtung eingehen, die wir öfters machten. Bei Versuchsende sahen wir häufig noch erhebliche Unterschiede der Werte des Hormontestes gegenüber der Ruhemessung. Die Hormonwirkung hat in vielen Fällen also sicher die Versuchszeit überdauert, wie lange die Wirkung anhielt stellten wir in diesen Fällen nicht fest. Wir möchten mit der Begrenzung der Versuchsdauer auf 65 min nichts über die Wirkungsdauer der Hormone aussagen. Diese zeitliche Beschränkung war deshalb notwendig, weil Leerteste ergaben, daß bei längerer Versuchsdauer die Störungen durch die Unruhe der Versuchspersonen mehr hervortraten.

Über die Wirkungsdauer bestehen in der Literatur einheitliche Angaben, Ratschow (88, 91) und Liebhardt (62) sahen eine Wirkung von 1-2 Stunden Muntau (72) ein von 2 Stunden. Im Blut können von außen zugeführte Hormone schon nach 30 min nicht mehr nachgewiesen werden (Hoskins 48, Davis und Kelsey 27).

I. Östronsulfat

1. 1 mg Östronsulfat i.m.

Follikelphase: (s. Abb. 1) In der ersten Zyklushälfte zeig-

Abb. 1 Follikelphase, 1mg Östrogensulfat i.m.

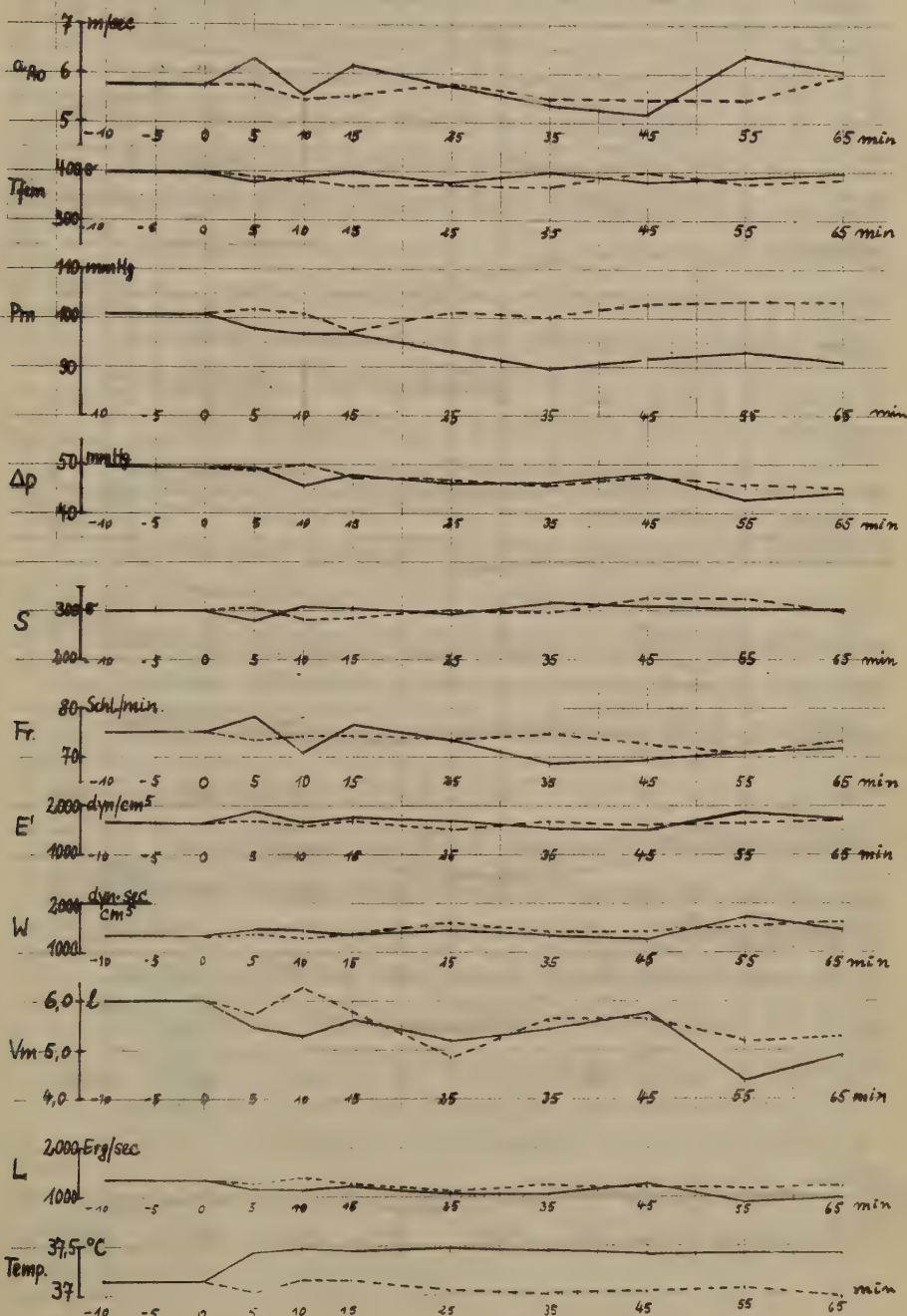
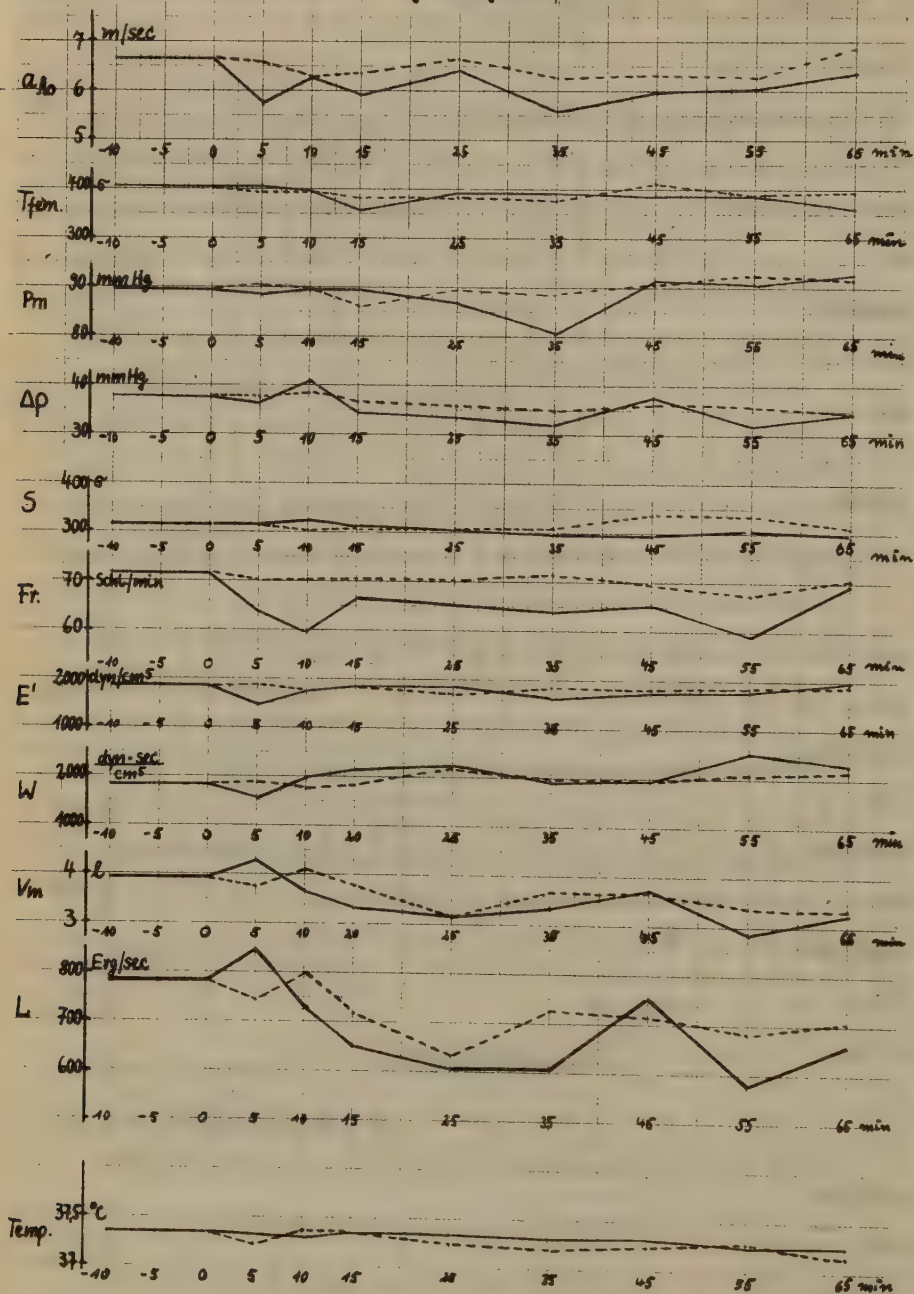


Abb. 2 Corpus luteum-Phase, 1mg Östrogensulfat i.m.



ten die einzelnen Kreislaufgrößen nach der Injektion keine eindeutige Tendenz in ihren Veränderungen. Eine Ausnahme macht der mittlere Blutdruck, der sofort nach der Injektion abzusinken beginnt und nach konstantem Abfall am Ende der Registrierung einen Wert 10 mg unter dem bei Versuchsbeginn zeigt. Alle anderen Größen schwanken um die Ruhelage, ohne deutliche Veränderungen nach der einen oder anderen Seite zu zeigen.

Sehr auffällig ist der Temperaturanstieg, der sofort nach der Injektion erfolgt und bis Versuchsende deutlich über dem Leerwert erhalten bleibt.

Corpus luteum Phase: In dieser Phase sind die Veränderungen deutlicher. Die Pulswellengeschwindigkeit und die Pulsfrequenz verringern sich bis zum Versuchsende, der periphere Widerstand nimmt in konstanter Schwingung vom Beginn der Registrierung bis zum Ende zu, während der elastische Widerstand des Aortenwindkessels in der gesamten Versuchszeit konstant bleibt. Der Dämpfungsfaktor als Ausdruck der vegetativen Tonuslage sinkt deutlich unter 1,0 ab. (s. Abb. 2)

2. 5 mg Östronsulfat i.m.

Follikelphase: (Abb. 3) Bei einer nur unbedeutend um die Ruhelage schwankenden Pulswellengeschwindigkeit nimmt T_{fem} bis zum Beobachtungsende beträchtlich und stetig zu. Der mittlere Blutdruck wird kleiner bei gleichbleibendem Delta-P. Die Systolendauer liegt bis zur 35 Minute über den Werten der Leermessung und danach knapp unter ihnen. Die Herzschlagfrequenz, der elastische Widerstand des Aortenwindkessels

und der periphere Widerstand gehen deutlich bis zum Versuchsende zurück. Gleichzeitig wird das Minutenvolumen um mehr als 1 Liter größer als der entsprechende Leerwert. Parallel zur Kurve des Minutenvolumens verläuft die der Herzleistung. $E'W$ läßt keine abfallende Tendenz erkennen.

Corpus luteum Phase: (Abb.4) Hier sind die Veränderungen der Kreislaufgrößen nicht so gleichmäßig wie die der Follikelphase. Man kann drei Stufen des Verhaltens beobachten. Bis zur 15 Minute liegen die Werte im Bereich der Ruhemessungsergebnisse. Auf diesen Abschnitt der Ruhe erfolgt eine erhebliche Veränderung der einzelnen Größen, um dann nach der 45. Minute p.inj. wieder zu den Werten der Ruhemessung zurückzukehren.

Pulswellengeschwindigkeit und T_{fer} verhalten sich genau entgegengesetzt, während diese nach anfänglicher Schwankung um die Ruhelage kleiner wird, um nach der 45. Minute p.inj. die Werte der Vergleichsmessung mäßig zu überschreiten, liegt T_{fer} erheblich über der Leermessung, nähert sich dieser nach der 45. Minute p.inj. allmählich und hat sie zum Versuchsende erreicht. Der mittlere Blutdruck wird beginnend mit der Injektion kleiner und liegt bei Versuchsende noch erheblich unter den Werten der Ruhemessung, während Delta -P konstant bleibt. Bei gleich bleibender Systole nimmt die Pulsfrequenz ab. E' und W liegen mit ihren Werten nach der 15 Minute p.inj. unter denen der Ruhemessung. Das Minutenvolumen überschreitet den Vergleichswert maximal um 2 Liter. Diese erhebliche Steigerung tritt aber erst nach der 15 Minute ein und dauert nur bis zur 55 Minute an. Auffällig ist hierbei, daß die

Abb.3 Follikelphase, 5mg Östrogensulfat i.m.

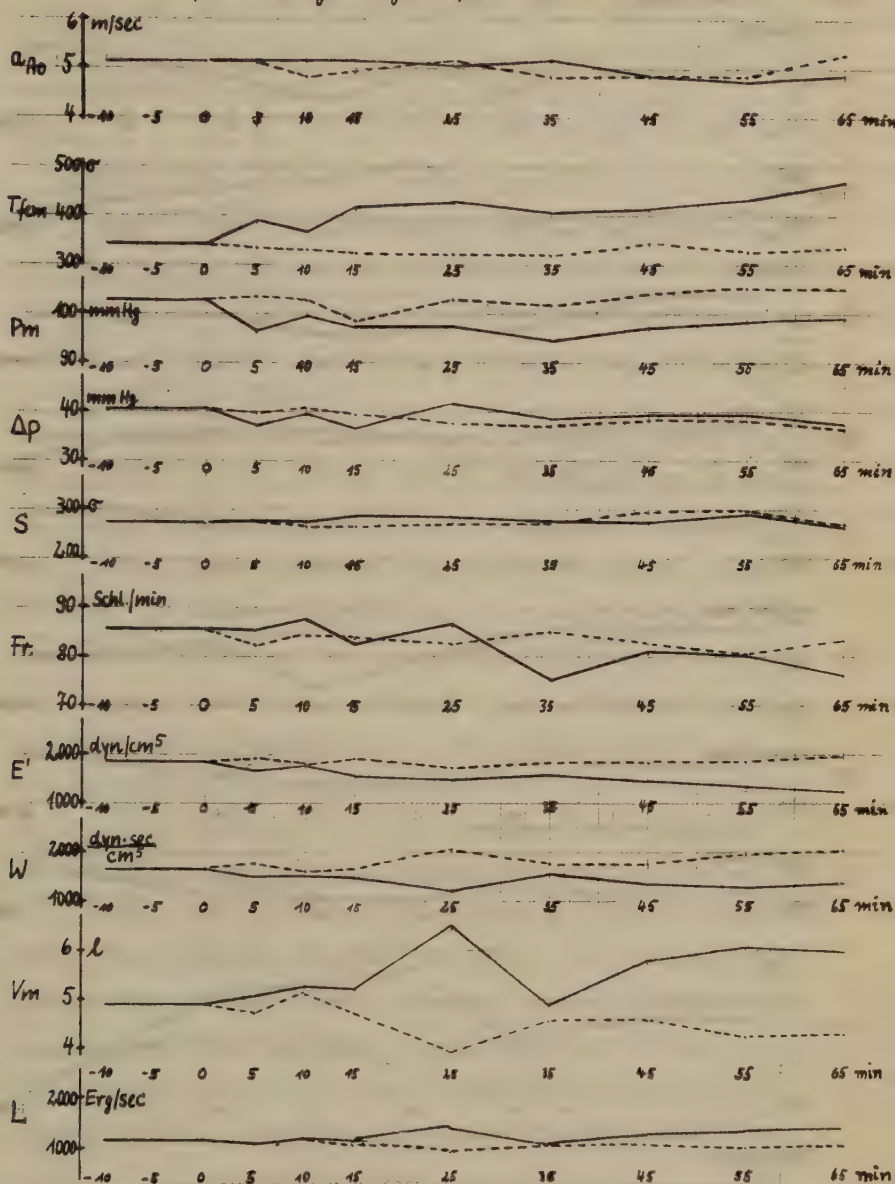
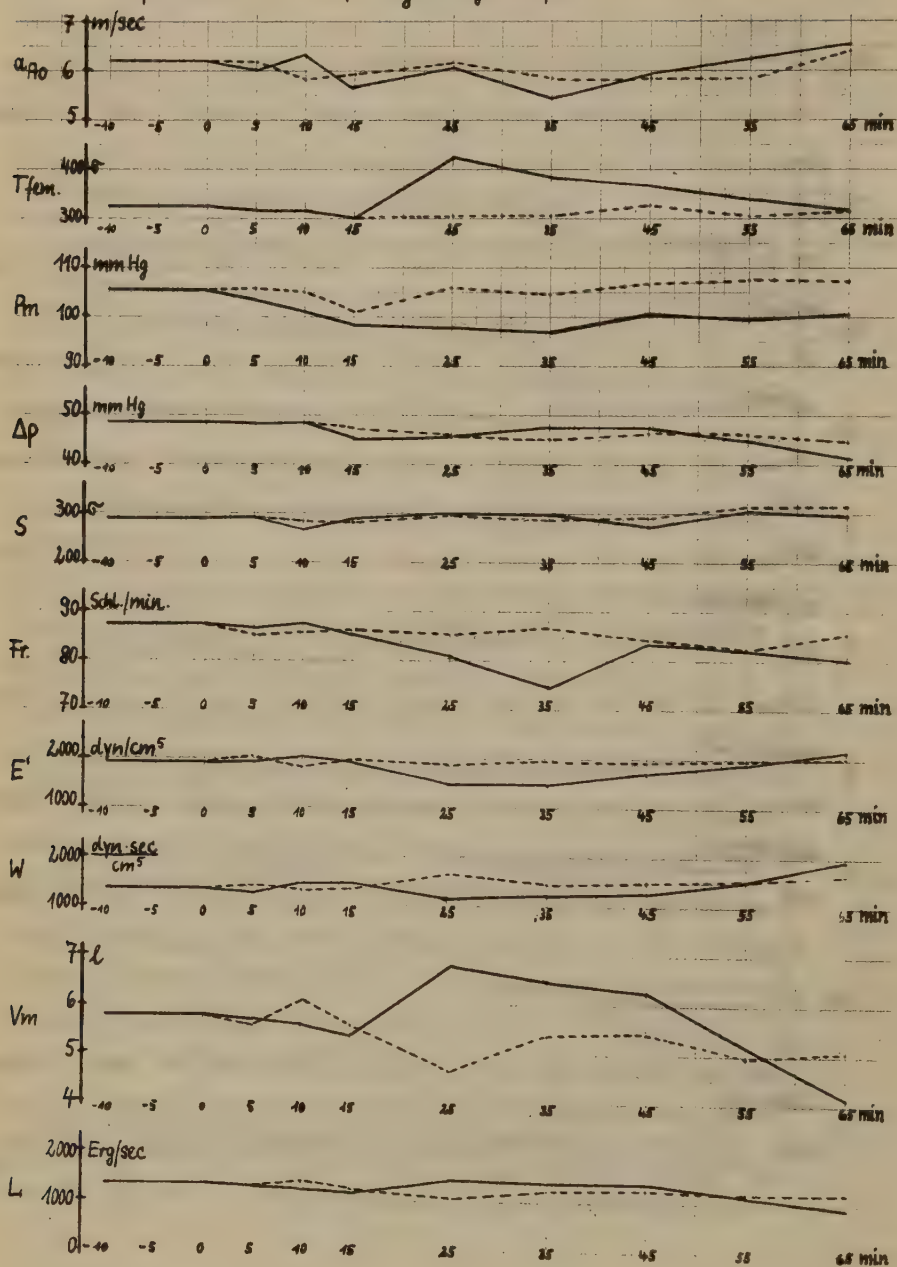


Abb. 4 Corpus luteum - Phase, 5mg Östrogensulfat i.m.



Wirkung fast genau 35 Minuten anhält, danach macht sich eine deutliche Tendenz der Werte, zur Ruhelage zurückzukehren, bemerkbar. Der Dämpfungsfaktor unterschreitet den Grenzwert 1,0 nicht.

Klimakterium: (Abb. 5) Die Verabfolgung des Follikelhormons löst in den labilen Kreislaufverhältnissen der klimakterischen Frauen recht erhebliche Schwankungen aus, die vielfach trotz großer Amplitude keine klare Tendenz erkennen lassen, weil sie zum Teil innerhalb kürzester Zeit immer wieder zum Leerwert zurückkehren.

Die Pulswellengeschwindigkeit liegt mit einigen Werten erheblich (bis zu 1 m/sec) über den entsprechenden Ruhemessungen. T_{fem} zeigt keine eindeutigen Veränderungen. Delta-P und der mittlere Blutdruck überschreiten nach der 10 Minute p.inj. deutlich den Ruhewert und behalten diese erhöhte Lage bis zum Registrierungsende bei. Bei gleichbleibender Systolendauer wird die Pulsfrequenz größer. Der elastische Widerstand des Aortenwindkessels liegt mit seinen Werten über denen der Ruhemessung, der periphere Widerstand bleibt unverändert. Bei der Berechnung der Werte des Minutenvolumens ergaben sich im Klimax starke Streuungen. Während einzelne Werte bis über 1,2 Liter/Minute über der Ruhemessung liegen, kehren die Größen der folgenden Messung immer wieder zum Ruhewert zurück. Der Minutenvolumenkurve parallel verläuft die der Herzleistung. Der Dämpfungsfaktor bleibt über dem Wert 1,0.

Menopause: (Abb. 6) Bei diesen Versuchspersonen sind die Veränderungen der Kreislaufgrößen wesentlich einheitlicher.

Die Pulswellengeschwindigkeit ist nach einer initialen Senkung bis zur 45 Minute p.inj.deutlich erhöht und fällt dann allmählich zur Ruhelage ab.Die Systolendauer und die gesamte Aktionszeit sind bis zum Beobachtungsende dem Leerwert gegenüber verlängert.Mit dieser Zunahme einhergeht eine Abnahme der Pulsfrequenz,die bis zum Beobachtungsende anhält. Der elastische Widerstand des Aortenwindkessels zeigt über die gesamte Messungsdauer kaum Schwankungen,er liegt während der gesamten Messungsdauer im Bereich des Leerwertes.Demgegenüber sind die Veränderungen des peripheren Widerstandes deutlicher.Sofort nach der Injektion bis zum Ende der Beobachtungszeit ist er deutlich konstant erhöht.Das Minutenvolumen und die Herzleistung nehmen bis zum Ende der Registrierung ab.Der Dämpfungsfaktor nähert sich von höheren Werten dem Grenzwert 1,0,unterschreitet diesen jedoch nicht.

Ovariectomierte:

a.)"Alt-Ovariectomierte"(vor 3,32Jahren im Mittel)(Abb.7)

Die Pulswellengeschwindigkeit wird nur unwesentlich geringer. T_{fer} ist größer als die Werte der Ruhemessung.Während Delta-P keine klaren Veränderungen zeigt,sinkt Pm beträchtlich unter den Wert der Ruhemessung und verändert sich bis zum Beobachtungsende kaum noch.Im gleichen Maße,in dem die Systolendauer und die gesamte Aktionszeit zunehmen,geht die Pulsfrequenz zurück.Ein annähernd gleiches Verhalten zeigen der elastische und der periphere Widerstand.Ein initialer Abfall bis zur 15 Minute p.inj.wird von einem Anstieg bis auf Werte der Ruhemessung gefolgt.Das Minutenvolumen liegt

Abb. 5 Klimakterium, 5mg Östrogensulfat i.m.

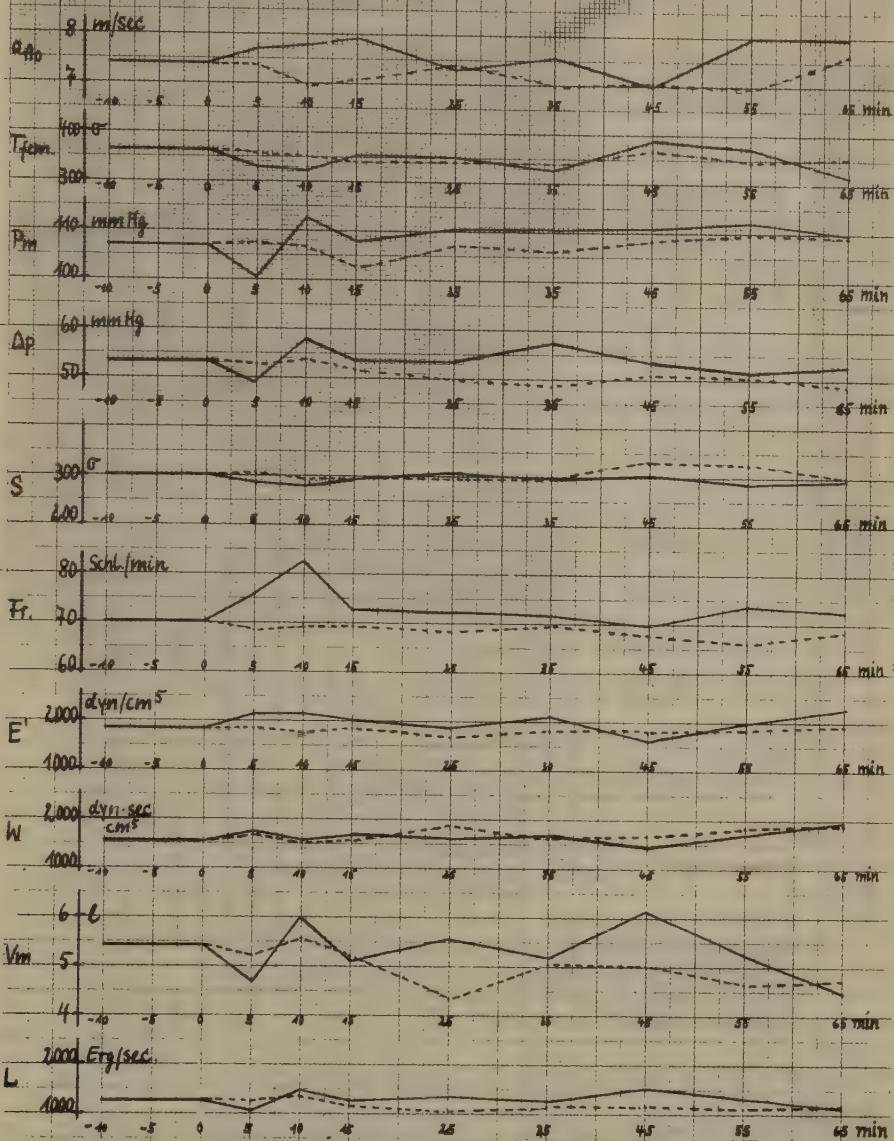


Abb. 6 Menopause, 5 mg Östrogensulfat i.m.

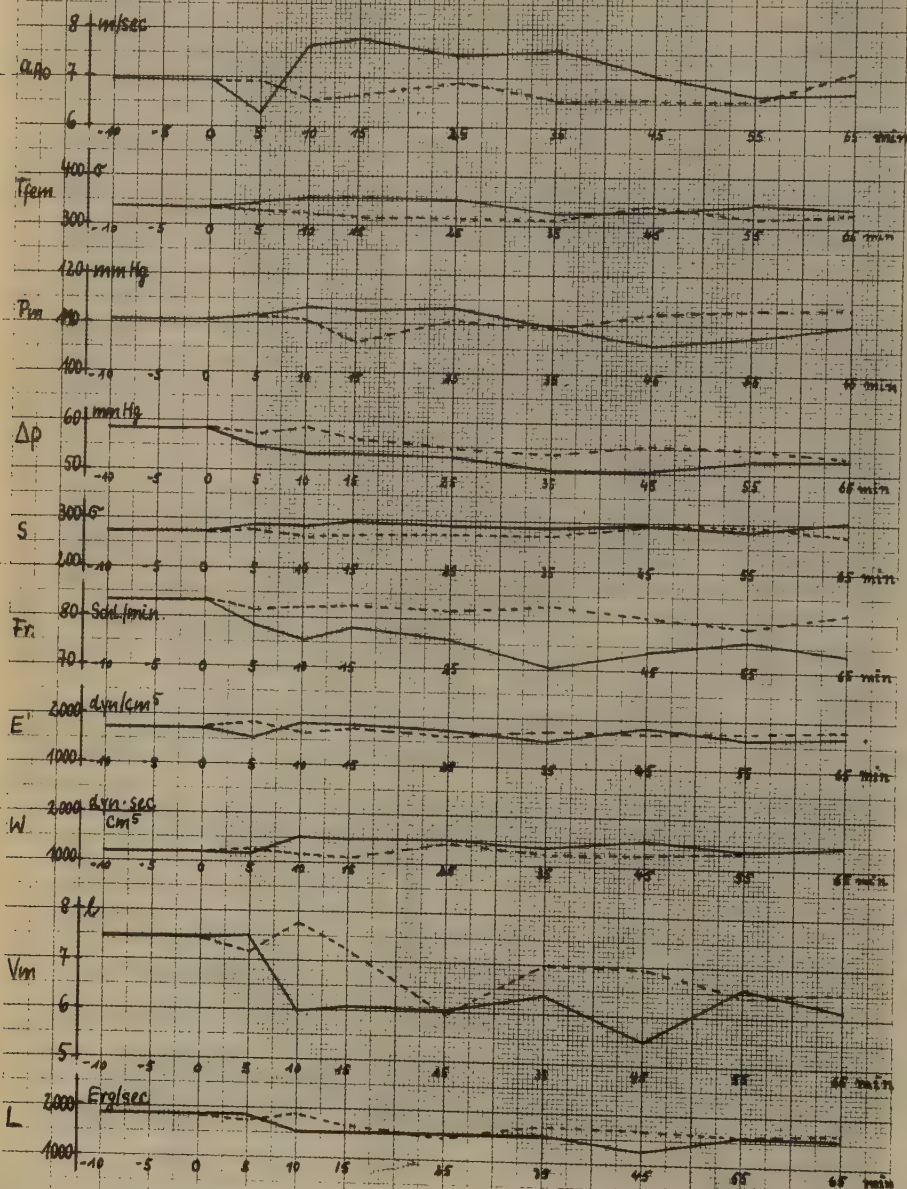
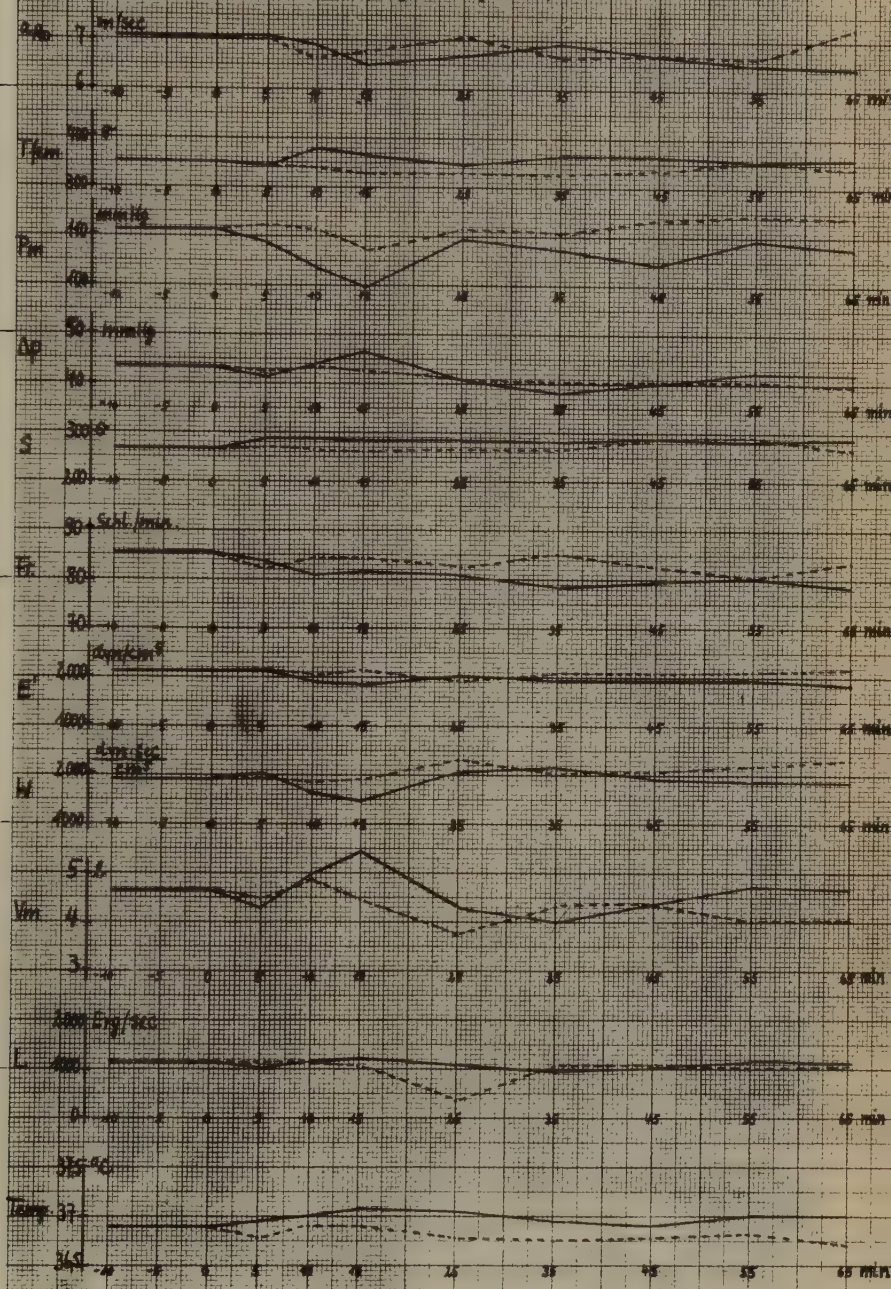


Abb. 7. $AlCl_3$ -Overlebensrate. 5mg Östrogensulfat c.m.



15.12.60 Frisch-Ovariectomierte, 5mg Östrogensulfat i.m.

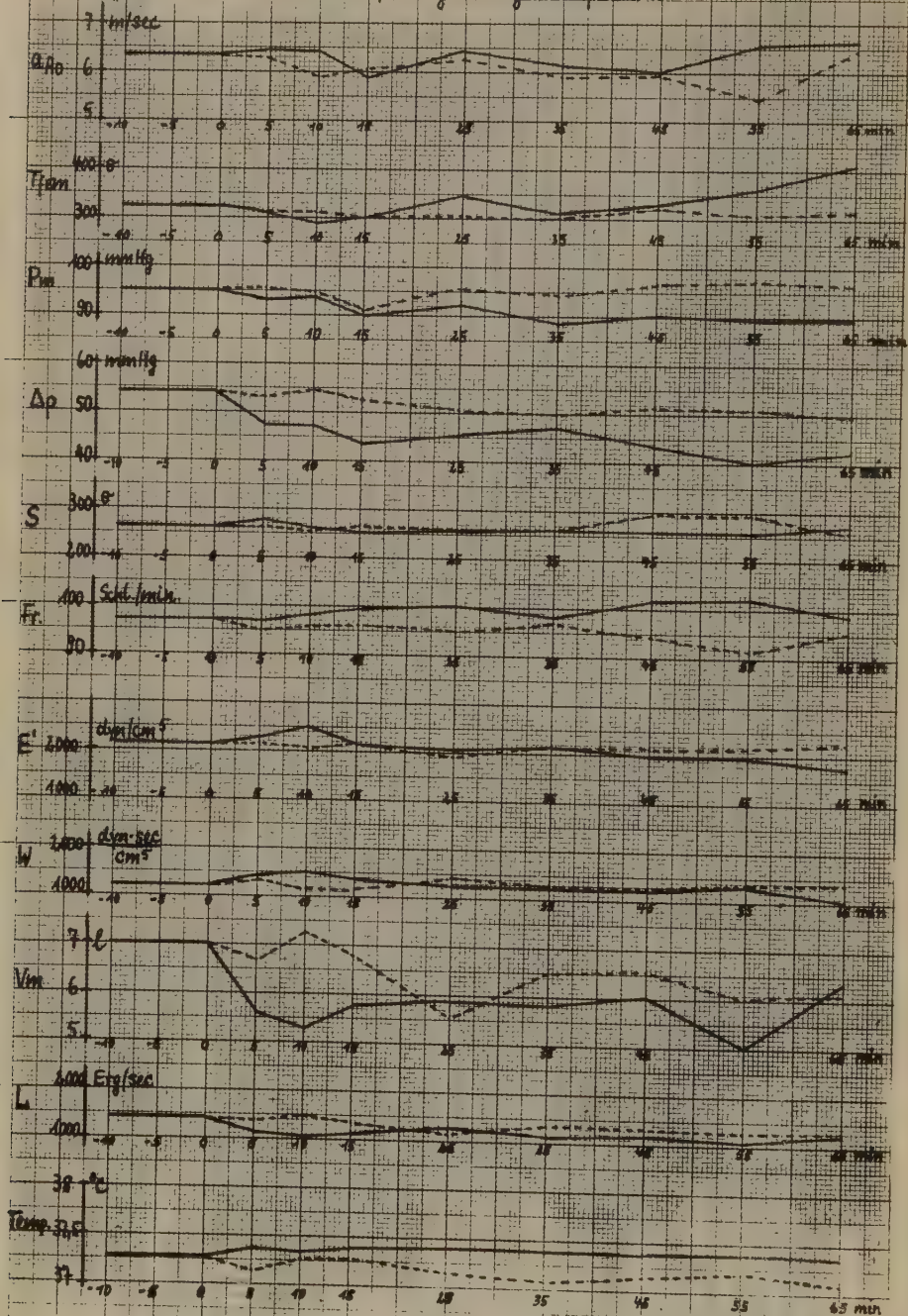
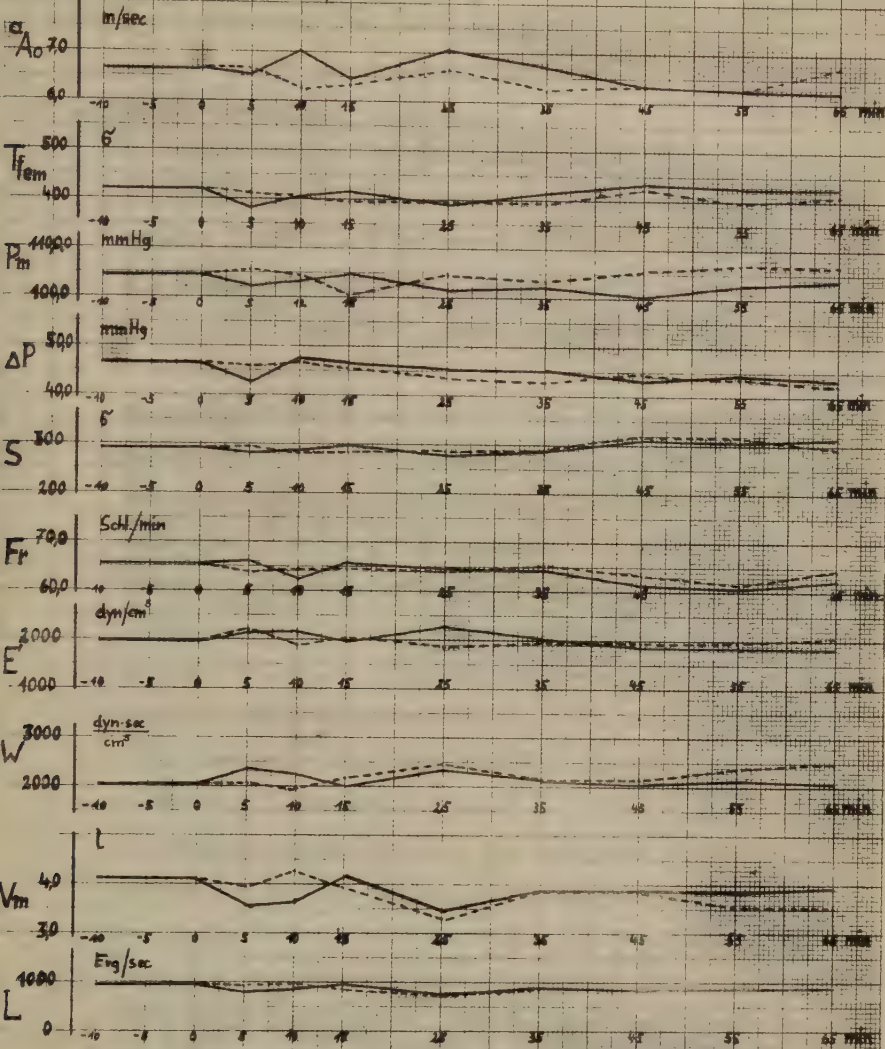


Abb. 9 Mämer, 5mg Östr. sulf. i.m.



in seiner Gesamtheit über der Ruhemessung. Der Dämpfungsfaktor liegt immer über 1,0.

Auffällig ist die Erhöhung der Temperatur gegenüber der Leermessung.

b.) Frisch¹ Ovariectomierte: (Abb. 8) Die Pulswellengeschwindigkeit liegt über den Werten der Ruhemessung, die Abweichungen sind jedoch zu gering, als daß man sie für eindeutig ansehen könnte. T_{tem} überschreitet zwar schon 15 Minuten p. inj. die Größen der Leermessung, beginnt jedoch erst bei Versuchsende beträchtlich größer als die Ausgangsmessungen zu werden. Delta-P und der Mittlere Blutdruck sind gegenüber dem Vergleichswert erniedrigt. Die Systolendauer, die im Bereich der Leermessungswerte liegt, unterschreitet bei Versuchsende diese. Die Pulsfrequenz nimmt bis zum Ende der Messung erheblich und beständig zu. Der elastische und der periphere Widerstand sind nicht eindeutig verändert. Das Minutenvolumen wird deutlich (um 1,5 Liter) geringer und bleibt bis zum Versuchsende auf dieser erniedrigten Stufe. Der Dämpfungsfaktor geht ebenfalls erheblich zurück liegt aber bei Versuchsende immer noch beträchtlich über 1,0.

Die Temperatur steigt nach der Injektion sofort um $2/10^{\circ}$ an und bleibt bis zum Registrierungsende erhöht.

Männer: (Abb. 9) Nach einem Anstieg bis zur 25 Minute p. inj. fällt die Pulswellengeschwindigkeit unter den Vergleichswert ab. Delta-P und der mittlere Blutdruck zeigen keine klaren Reaktionen. Die Systolendauer und die Pulsfrequenz ist kaum verändert. Ebenso lassen der elastische Widerstand des Aortenwindkessels, der periphere Widerstand und das Mi-

utenvolumen keine Änderungen erkennen.

3. 20 mg Östronsulfat i.m.

Von Brehm, Janisch und Wiedemann(10) liegen bereits Veröffentlichungen über die Kreislaufwirksamkeit von 20mg Östronsulfat bei verschiedenen Zyklusphasen vor. Sie beobachteten bei allen Zustandsphasen - Follikelphase, Corpus luteum Phase, Klimax und Ovariectomierte - eine Minutenvolumensteigerung. Auffällig ist, daß auch oben genannte Autoren sahen, wie nach 35 Minuten die Kreislaufreaktionen zurückgingen. Bei den ovariectomierten Patientinnen waren die Reaktionen geringer als in den übrigen Zustandsphasen.

Menopause: (Abb. 10) Die Pulswellengeschwindigkeit zeigt erhebliche Anschläge von dem Niveau der Leermessung zu größeren Werten. Die Abweichungen der Werte des T_{fen} von den Werten der Ruhemessung ist nicht sehr beträchtlich. Der mittlere Blutdruck zeigt eine klare Erhöhung gegenüber den Werten der Ruhemessung. Erhebliche Schwankungen um die Leerwerte zeigt Delta-P. Die Systolendauer ist gegenüber dem Vergleichswert kaum verändert, gegen Ende der Registrierung beobachtet man eine unwesentliche Verkürzung. Die Pulsfrequenz ist während der gesamten Registrierungszeit unbedeutend kleiner geworden. Der elastische Widerstand des Aortenwindkessels nimmt kaum ab, der periphere Widerstand schwankt um die Werte der Leermessung, ist in seiner Gesamtheit jedoch größer als diese Werte. Das Minutenvolumen weist sehr starke Schwankungen auf, wobei nach den erheblichen Steigerungen (bis zu 2,3 Liter) über die Werte der Ruhelage nie eine blei-

Abb. 10 Menopause, 20 mg Östronsulfat i.m.

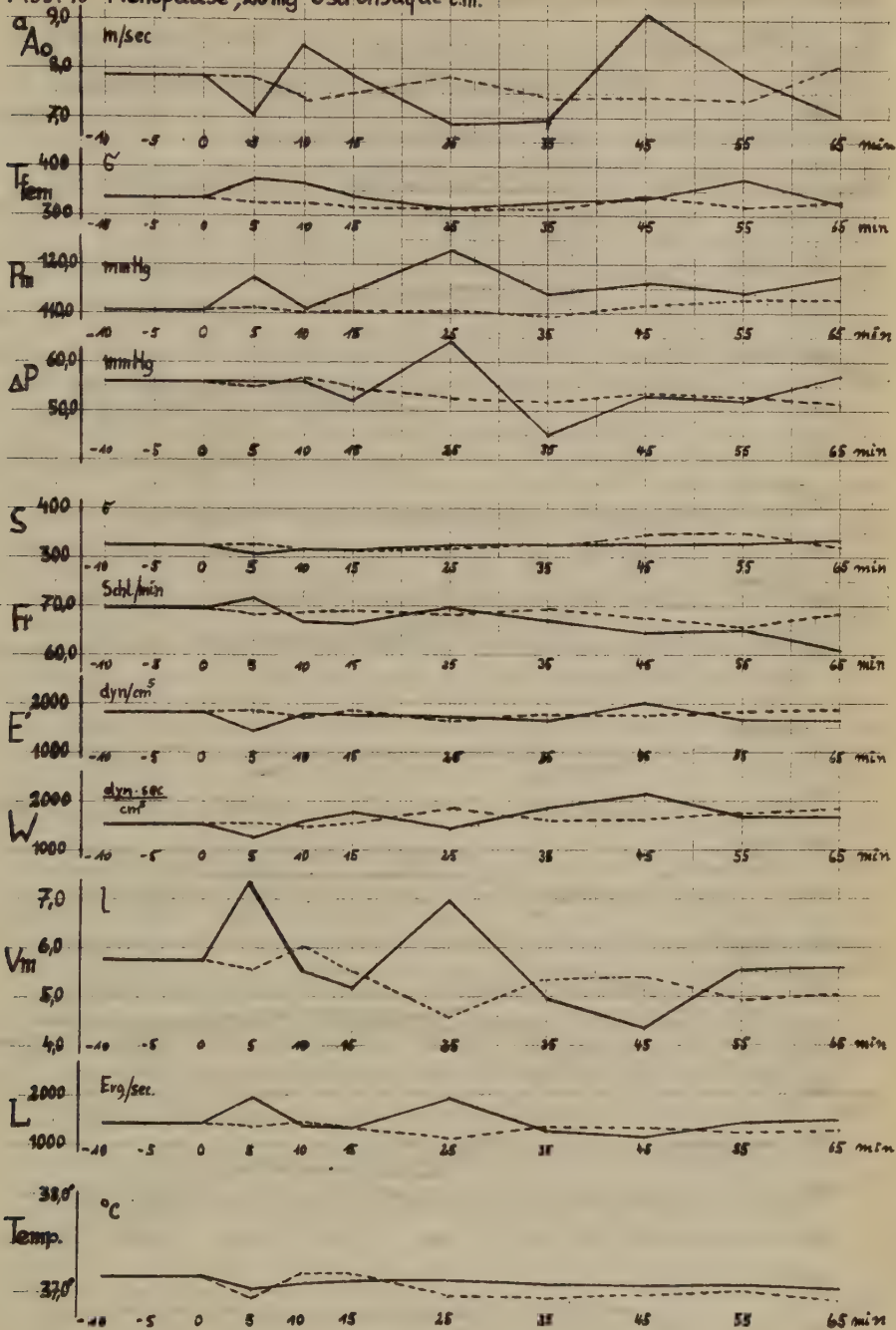
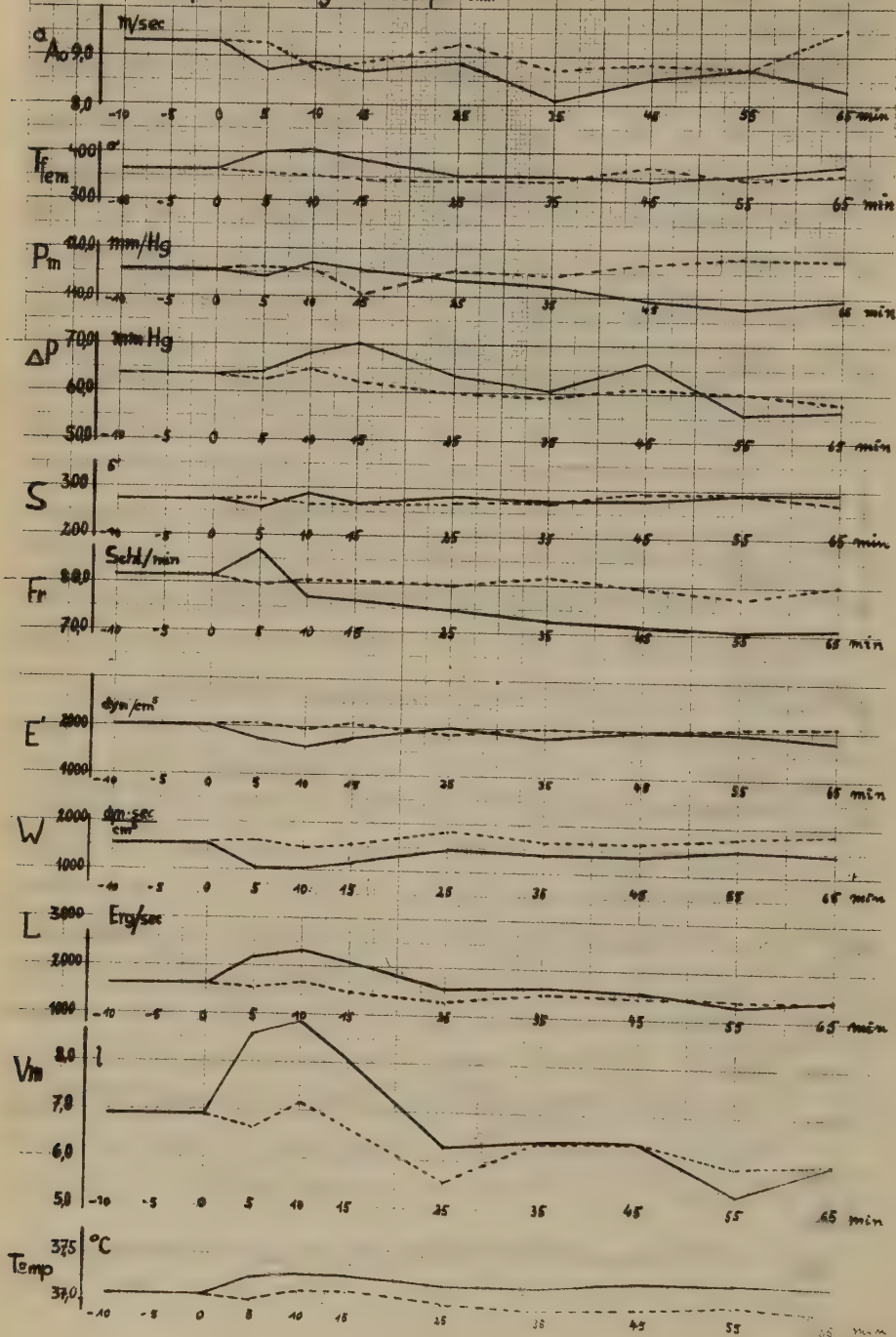


Abb. 11 Menopause 40mg Östronsulfat i.m.



hende Minutenvolumen Größe erreicht wird, sondern die Werte immer wieder auf das Niveau der Leerteste zurückfallen. Genau wie die Kurve des Herzminutenvolumens verhält sich auch die Herzleistung. Der Dämpfungsfaktor nimmt zwar ab, unterschreitet den Wert 1,0 jedoch nur unbedeutend.

Die Temperatur fällt kurz nach der Injektion ab, liegt nach der 15. min p.inj. jedoch um $15/10^0$ über den Werten der Leermessung. Bis zum Ende der Registrierung unterschreitet sie die Kurve der Ruhemessung nicht.

4. 40 mg Östronsulfat i.m.

Menopause: (Abb. 11) Die Pulswellengeschwindigkeit wird gleich nach der Injektion kleiner als die Werte der Leermessung. Sie bildet bis zur 55 min p.inj. eine zur Ruhelage parallel verlaufende Kurve, danach erfolgt weiterer Abfall. Bis zur 25 min nähert sich T_{fem} von Werten, die beträchtlich über der Ruhelage liegen, diesen Werten der Bezugsmessung. Von ihnen weicht der für T_{fem} ermittelte Betrag bis zum Versuchsende nicht mehr ab. Delta-P liegt mit seinen Werten bis zur 45 min erheblich über den Messungen des Leertestes, unterschreitet diese jedoch danach. Bis zur 25. min p.inj. zeigt der mittlere Blutdruck keine deutliche Änderung, danach fällt er kontinuierlich bis zum Versuchsende ab. Die Systolendauer liegt vom Beginn bis zum Ende der Registrierung im Bereich der Werte der Leermessung. Die Zeit der gesamten Aktionszeit ist wesentlich deutlicher verlängert und erreicht erst in der zweiten Hälfte der Registrierung die Höchstwerte. Damit einhergeht ein zunehmendes Absinken

der Pulsfrequenz. Die größten Abstände zwischen Leertest und Hormonmessung werden erst bei Beobachtungsende registriert. Der elastische Widerstand des Aortenwindkessels und der periphere Widerstand im Bereich der Arteriolen zeigen annähernd gleiches Verhalten. Während aber E nur unbedeutend die Werte der Ruhemessung unterschreitet, verläuft die Kurve des peripheren Widerstandes erheblich und gleichmäßig unter der entsprechenden Kurve der Leertestung. Das Minutenvolumen und die Herzleistung zeigen gleiches Verhalten. Der Injektion folgt eine Steigerung (beim V_m 1,6 l), diese erhebliche Größenzunahme ist bis zur 35 min ausgeglichen, die Werte liegen jetzt im Bereich der Leertestung. Der Dämpfungsfaktor bleibt größer als der Wert 1,0. Auch bei dieser Registrierung ist die Temperatur während der gesamten Beobachtungszeit gegenüber der Ruhelage deutlich erhöht.

5. 50 mg Östronsulfat i.m.

Follikelphase: (Abb. 12) Unmittelbar auf die Injektion hin erhöht sich die Pulswellengeschwindigkeit erheblich, um 25 Minuten später auf Werte in Höhe der Leermessung abzufallen. T_{tem} erhebt sich ebenfalls über die Werte der Leermessung, seine Zunahme ist zwar nicht sehr beträchtlich aber konstant. Der mittlere Blutdruck hat eine klar fallende Tendenz, sie setzt zunächst nur schwach ein, nimmt dann aber mit Ablauf der 15. min p.inj. bis zum Versuchsende erheblich zu. Delta-P verändert sich nur unbedeutend. Die Systolendauer ändert sich nicht. Die Pulsfrequenz unterschreitet die entsprechen-

Abb. 12 Follikelphase, 50mg Östronsulfat i.m.

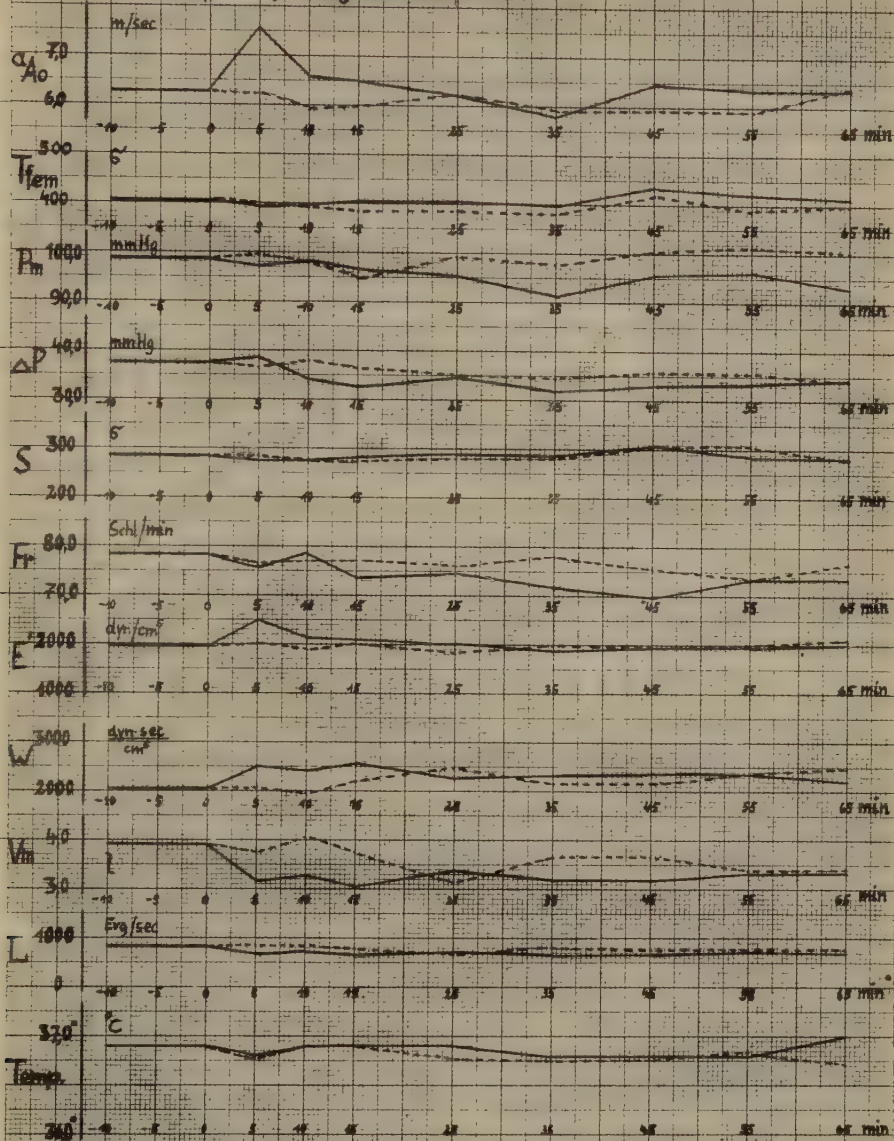
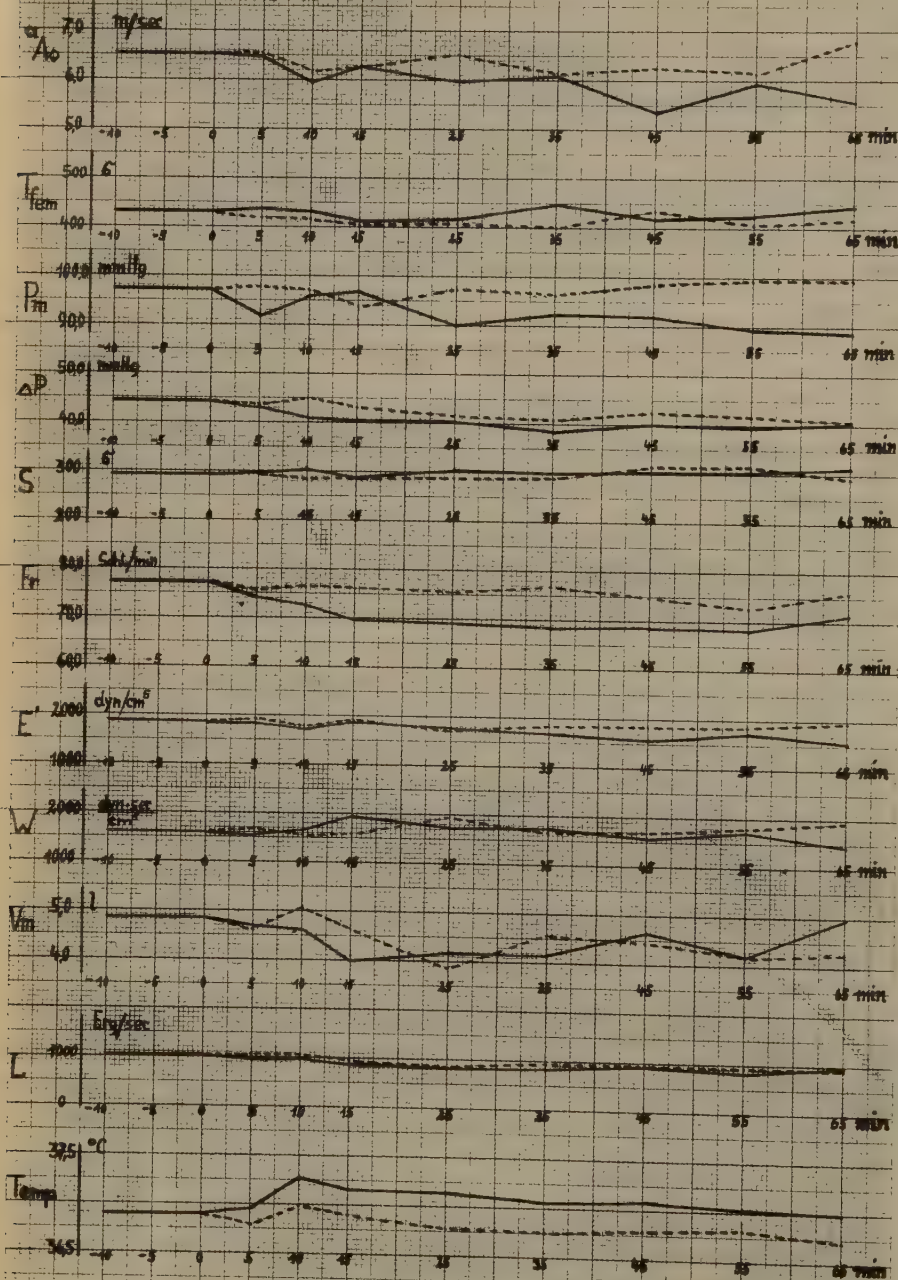


Abb. 43 Corpus luteum Phase 50mg Östrogensulfat i.m.



den Werte der Leermessung erheblich. Nach einer initialen Steigerung erreicht der elastische Widerstand schnell die Vergleichskurve, die er bis zum Ende der Registrierung nicht mehr verläßt. Genauso verhält sich der periphere Widerstand. Das Minutenvolumen zeigt sofort nach der Injektion einen deutlichen Rückgang, der zwar bis zum Ende der Beobachtung anhält aber geringer wird. Ähnlich verhält sich die Herzleistung.

Die Temperatur bleibt dem Leertest gegenüber unverändert.

Corpus luteum Phase: (Abb. 13) Die Pulswellengeschwindigkeit ist von einer deutlicheren Abnahme als in der Follikelphase gekennzeichnet. Dagegen ist auch hierbei T_{fem} nur unbedeutend vergrößert. Der mittlere Blutdruck ist sofort nach der Injektion vermindert, erreicht jedoch nochmals die Werte der Leermessung, um danach aber bis zum Versuchsende erheblich und kontinuierlich abzufallen. Delta-P wird ebenfalls kleiner jedoch nur unbedeutend. Bei gleichbleibender Systole geht die Pulsfrequenz beträchtlich zurück. Der Verlauf der Kurve ist sehr einheitlich und weist keinerlei Schwankungen auf. Der elastische und der periphere Widerstand verändern sich nicht genügend, um daraus Folgerungen ableiten zu können. Das Minutenvolumen liegt nach einem initialen Abfall bis zum Versuchsende in Höhe der Werte der Leermessung. Die Werte des Dämpfungsfaktors liegen um den Wert 1,0.

Im Gegensatz zur Messung bei der Follikelphase sehen wir hier eine Zunahme der Temperatur ($3/10^{\circ}$). Die Steigerung ist konstant und überdauert die gesamte Registrierungszeit.

"Altovarietkomierte": (Abb.14) Bis zur 25 min p.inj. geht die Pulswellengeschwindigkeit zurück, um danach in die Werte der Kurve der Leerteste überzugehen. T_{fem} liegt mit Ausnahme einer kurzen und geringen Senkung während der 10-15 min p.inj. mit allen seinen Werten bis zum Beobachtungsende erheblich über den Größen der Ruhemessung. Der mittlere Blutdruck wird ansteigend bis zum Versuchsende immer größer. Delta-P ist gegenüber der Leermessung nicht verändert. Die Systolendauer zeigt eine sehr schwache Zunahme, während die Pulsfrequenz während der gesamten Versuchsdauer zurückgeht. Der elastische Widerstand zeigt kaum Schwankungen, er liegt mit seinen Werten knapp unter denen der Leermessung. Anders verhält sich der periphere Widerstand: zunächst überschreitet er die Werte der Ruhemessung, liegt dann unter ihnen, um gegen Versuchsende mit ihnen zu verlaufen. Der Dämpfungsfaktor liegt während der gesamten Beobachtungszeit unter dem Wert 1,0.

Die Temperatur ist bis zum Versuchsende deutlich erhöht. Die größte Abweichung wird in der 25. min p.inj. mit $3,5/10^{\circ}\text{C}$ erreicht.

Männer: (Abb.15) Die Pulswellengeschwindigkeit ist gegenüber dem Vergleichswert gleichmäßig jedoch unbedeutend erniedrigt. T_{fem} , Delta-P und der mittlere Blutdruck lassen keine eindeutigen Veränderungen beobachten. Ebenso sind die Systole, die Gesamtaktionszeit, die Pulsfrequenz, der elastische und der periphere Widerstand nicht verändert. Die Werte des Minutenvolumens sind gegenüber der Leermessung erhöht. Sie

Abb 44 "All"-Ovariectomierte, 50mg Östronsulfat i.m.

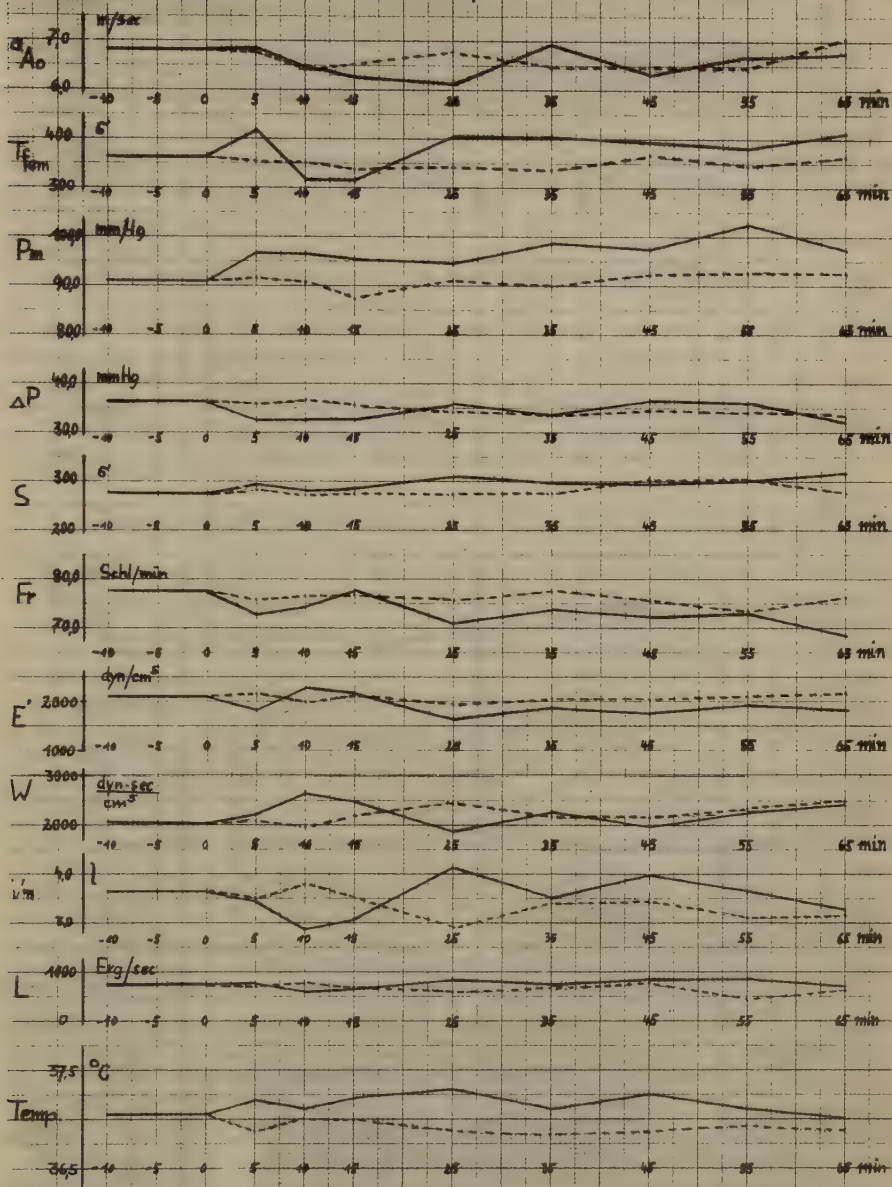


Abb. 15 Männer, 50mg Östronsulfat i.m.

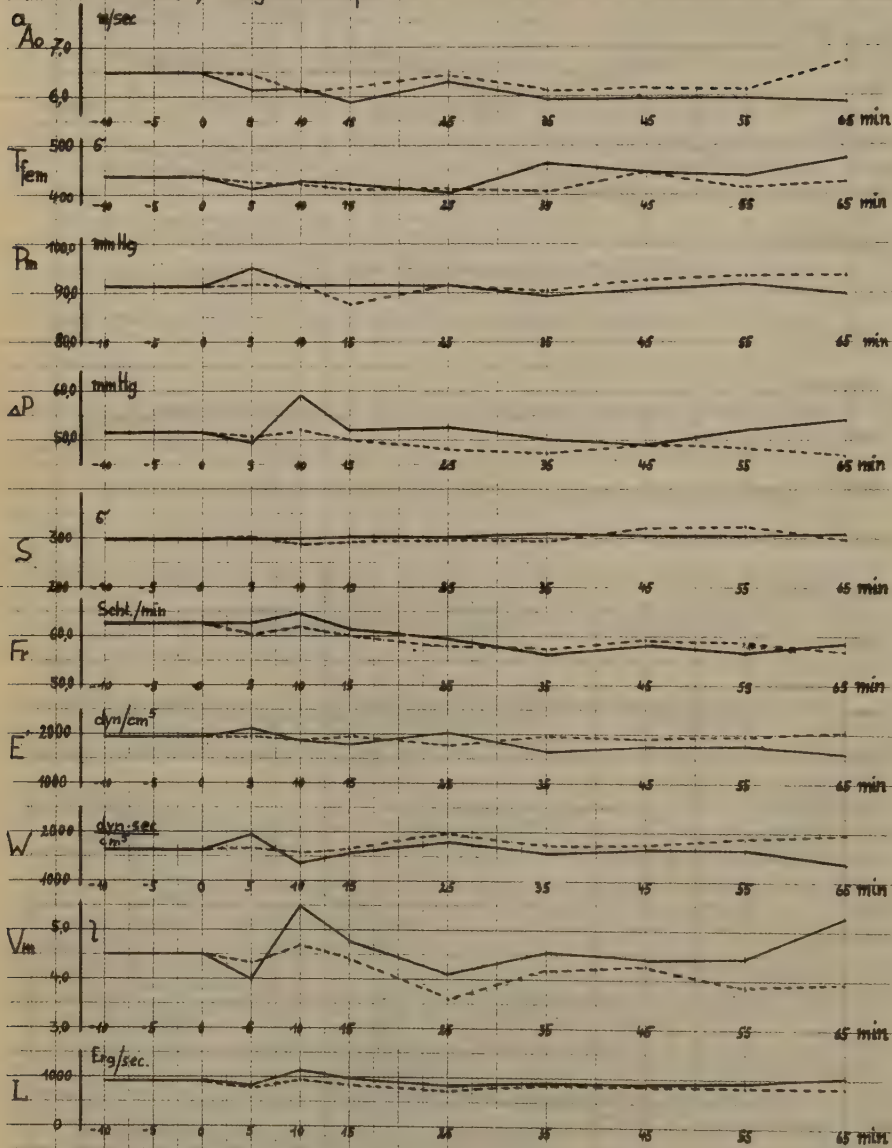
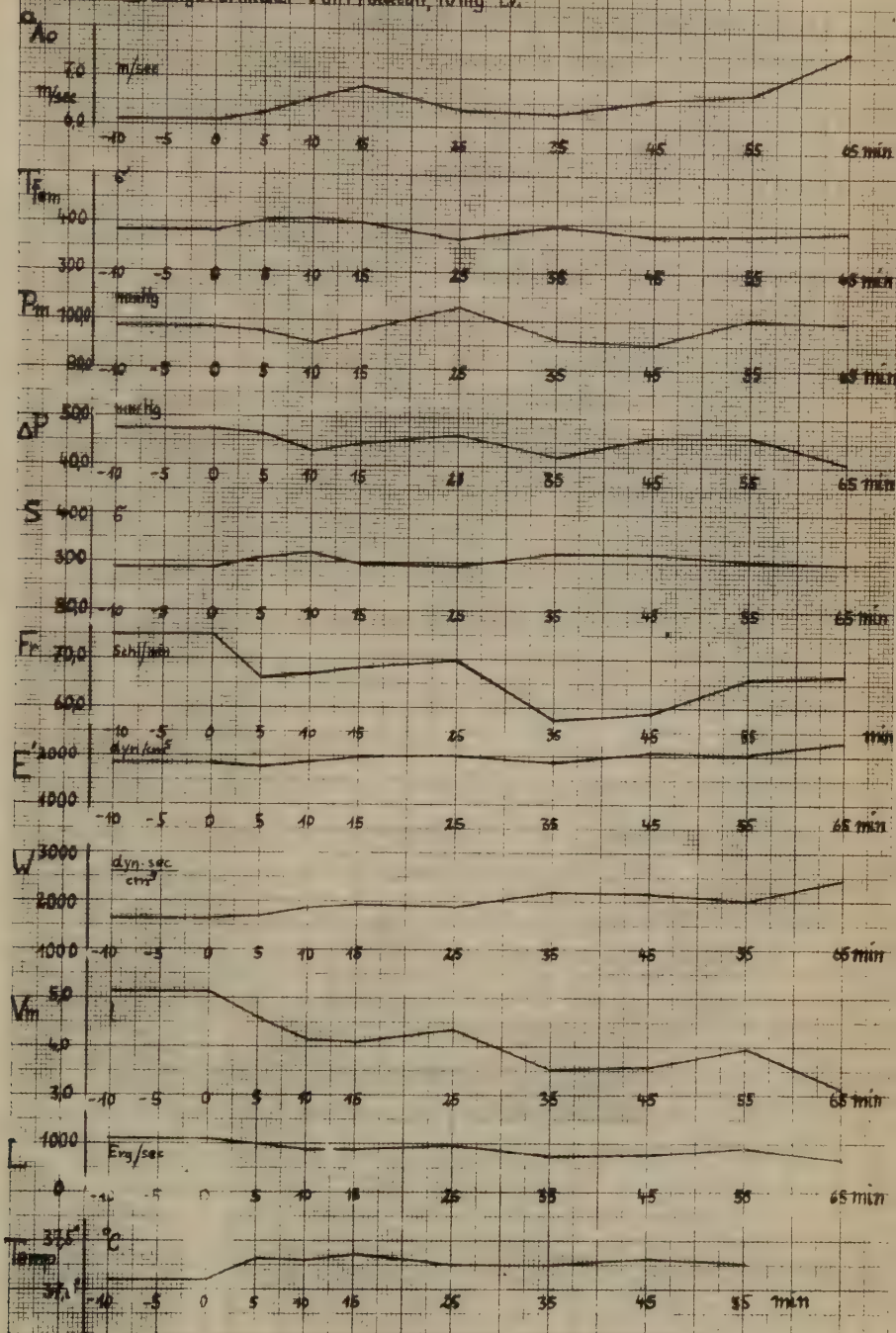


Abb. 16 Lösungsvermittler von Poluton, 40 mg. i.v.



liegen auf einer zur Ruhelage parallel verlaufenden Kurve. Der Dämpfungsfaktor liegt während der gesamten Zeit der Registrierung über dem Wert 1,0.

II. Proluton i.v.

A. Lösungsvermittler - Proluton i.v.

Der Lösungsvermittler von Proluton wurde - wie weiter oben gesagt - deshalb untersucht, weil uns verschiedene Beobachtungen unerwartet waren und nicht erklärlich schienen. Andererseits gaben die Versuchspersonen auf die Injektion des Proluton-Lösungsvermittler-Gemisches leichte subjektive Beschwerden an, wie Müdigkeit, leicht ziehende Schmerzen in der Vene, in der injiziert wurde, Schlafbedürfnis etc. Alle diese Erscheinungen gaben die Versuchspersonen auch auf die Verabfolgung des Lösungsvermittlers allein an.

Wir verabreichten den Lösungsvermittler mit gleichem Erfolg bei Patientinnen verschiedener Zyklusphase aber fast gleichen Gewichtes, gleichen Hämoglobingehaltes des Blutes und gleicher Temperatur. Auch bei Männern injizierten wir den Lösungsvermittler. Wir verabreichten ihn in Mengen, die einer Progesterondosis von 40 und 80mg entsprachen.

Wir gehen hier im Text nur auf die wesentlichen Änderungen ein und verweisen auf die Abbildungen 16 und 17, wo alle Werte graphisch dargestellt sind.

1. 40 mg Lösungsvermittler i.v. (Abb. 16)

Sofort nach der Injektion beginnt der Anstieg der Pulswellengeschwindigkeit, die mit dem Ende der Registrierung ihren

höchsten Wert erreicht, der 23,8% über der Größe der Ruhemessung vor der Injektion liegt. Der mittlere Blutdruck zeigt sich kaum verändert. Die Systolendauer und die Gesamte Aktionszeit sind bis zur 45. min deutlich verlängert. Der elastische Widerstand des Aortenwindkessels und der periphere Widerstand wachsen erheblich der Ausgangslage gegenüber an. Der periphere Widerstand nimmt gegenüber der Ausgangslage um 30,5% zu. Mit der Injektion beginnend wird das Minutenvolumen und die Herzleistung sehr viel geringer. Kontinuierlich sinkt das Minutenvolumen bis um 23,6% und die Herzleistung um 24,2% bis zum Versuchsende ab.

Diese erheblichen Veränderungen der Kreislaufgrößen überdauern die Beobachtungszeit, ja, sie erreichen erst gegen Ende der Registrierung ihre größten Abweichungen von der Ausgangsmessung. Die Werte zeigen einen ausgesprochenen Schongang des Kreislaufs an. Der Dämpfungsfaktor unterschreitet den Wert 1,0 nur ganz schwach.

2. 80 mg Lösungsvermittler i.v. (Abb. 17)

Im einzelnen wollen wir nicht auf alle Größen eingehen, wir verweisen auf die Abb. 16 und 17. Wichtig scheint uns die Tatsache, daß bei dieser Dosierung die Kreislaufreaktionen durchweg noch schneller und ausgesprochener eintreten, die gleiche Richtung einhalten wie bei der geringeren Dosis von 40 mg. Es zeigt sich bei der Betrachtung der prozentuellen Abweichung der einzelnen Kreislaufgrößen bezogen auf die Ruhemessungen vor der Injektion bei allen eine Verstärkung der Reaktion der geringeren Dosis gegenüber. Die prozentuelle

Abb. 17 Lösungsvermittler von Proluton, 80mg i.v.

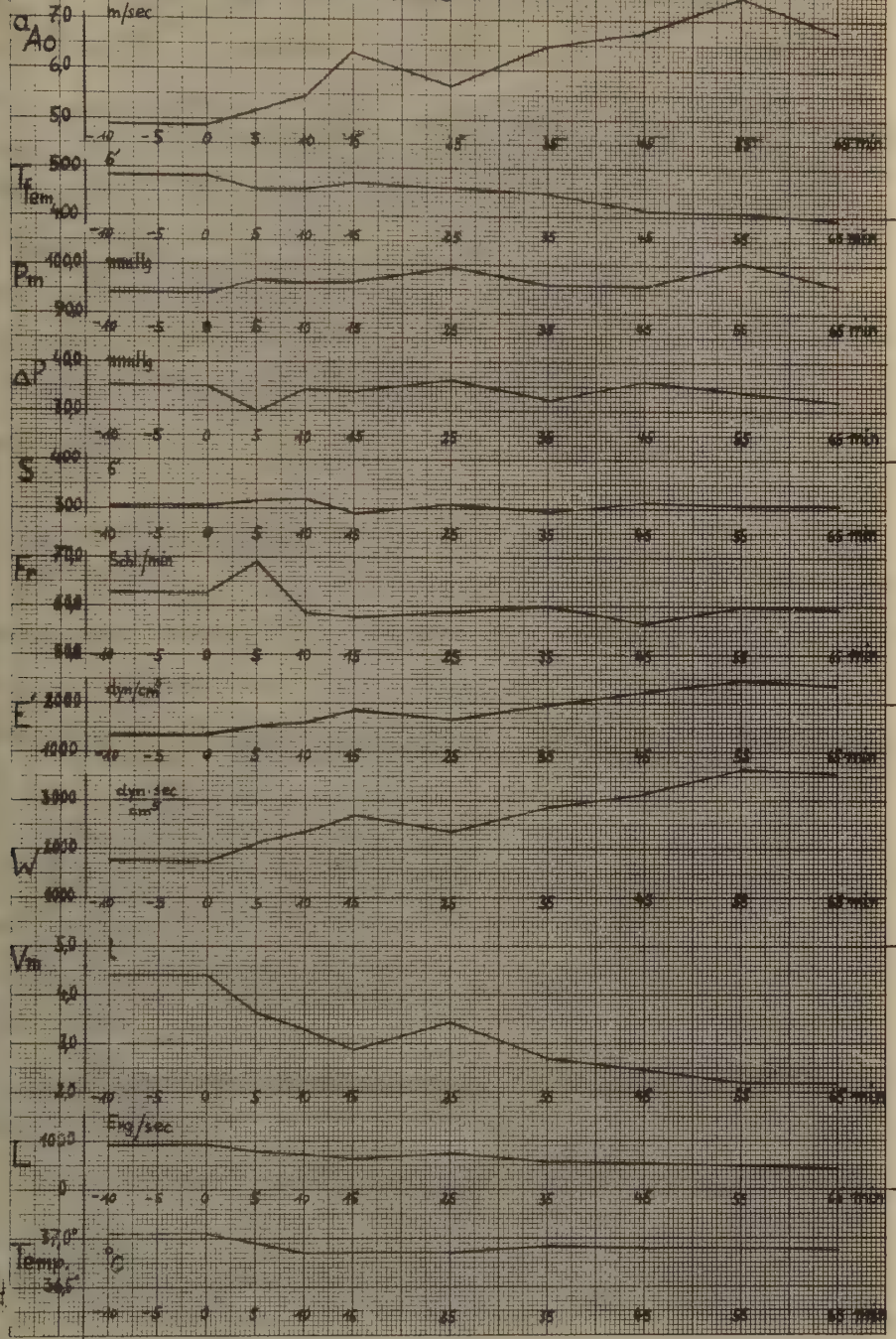
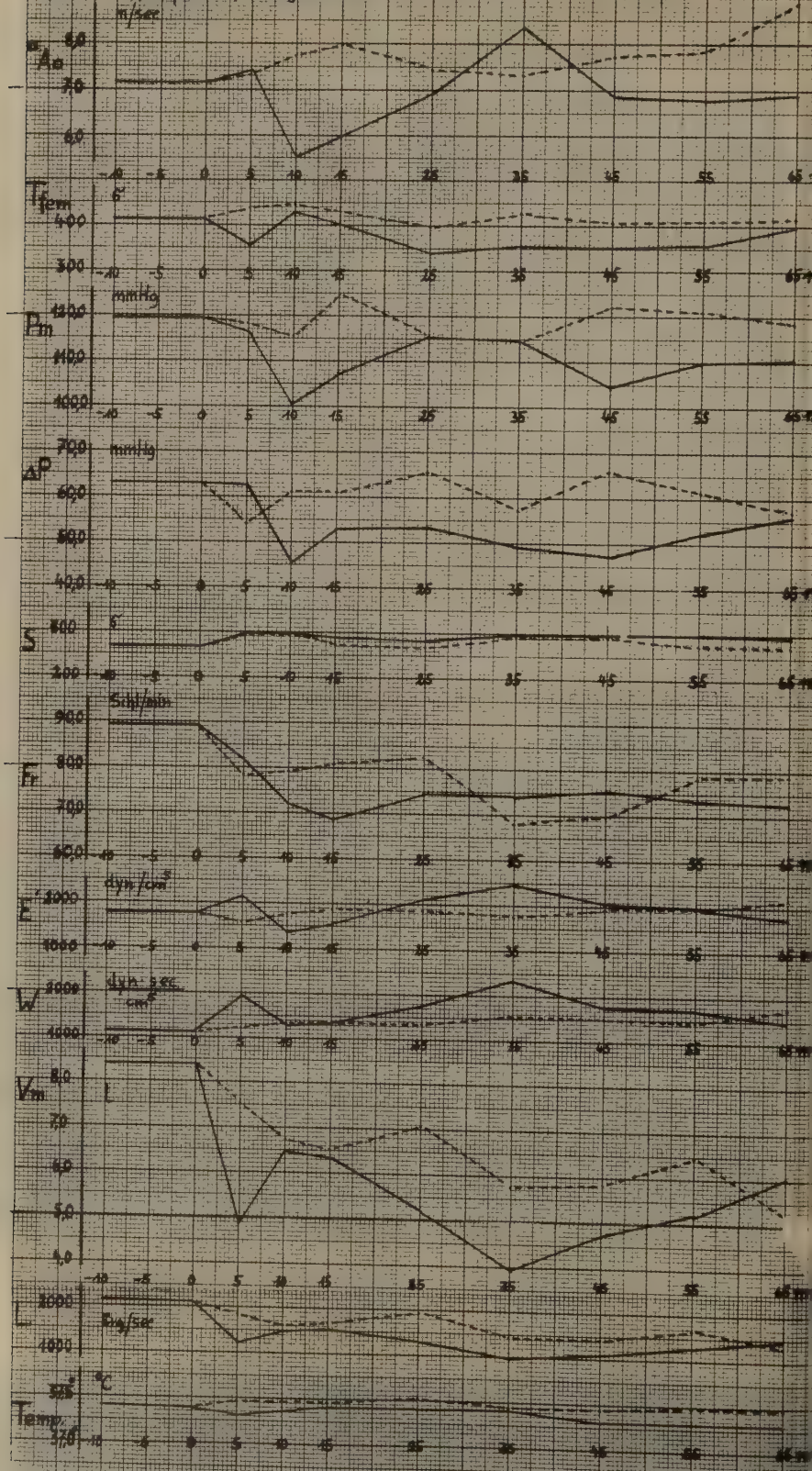


Abb 18 Follikelphase, 40mg Proluton i.v.



Abweichung des Minutenvolumens und peripheren Widerstandes betragen das Doppelte der Werte der Dosierung von 40 mg. Die Größen der Pulswellengeschwindigkeit und des elastischen Widerstandes des Aortenwindkessels sind um das vierfache angewachsen.

B.) Proluton i.v.

In diesem Abschnitt beschreiben wir die Abweichungen, die nach der Injektion des Prolutonhormon-Lösungsvermittler-Gemisches auftraten. Wir beziehen die Veränderungen dabei nicht auf die 100%-Linie, auch nicht auf die eingangs verwendeten Werte des Leertestes sondern auf die Ergebnisse der Kreislaufanalysen mit dem Lösungsvermittler: (s. Abb. 16/17). Die Kurven des Hormontestes sind dabei ausgezogen, während die Kreislaufanalysewerte auf den Lösungsvermittlertest bezogen auf einer gestrichelten Kurve dargestellt sind.

1. 40mg Proluton i.v.

Follikelphase: (Abb. 18) Die Pulswellengeschwindigkeit ist starken Schwankungen unterworfen. In ihrer Gesamtheit liegt sie deutlich unter den Werten der Bezugskurve. Bei Beobachtungsschluß ist sie um 2 m/sec geringer als der entsprechende Wert des Lösungsvermittlertestes. Einen ruhigeren Verlauf zeigt die Kurve des T_{fem} . Es liegen alle Werte deutlich unter der Bezugskurve. Der mittlere Blutdruck fällt erheblich ab, weniger deutlich Delta-P. Die Systolendauer ist zu Beginn nur schwach, jedoch nach der 25. min deutlich gegenüber der Vergleichsmessung verlängert. Die Pulsfrequenz nimmt erheb-

lich ab. Ähnliches Verhalten zeigen der elastische Widerstand des Aortenwindkessels und der periphere Widerstand. Nach einer initialen Steigerung erfolgt der Rückgang zu Werten des Vergleichstestes. Es erfolgt danach ein erneuter Anstieg und Abfall. Das Minutenvolumen und die Herzleistung werden deutlich kleiner. Sie liegen während der gesamten Registrierungszeit erheblich unter der Vergleichsmessung (um 12,8%). Besonders auffällig ist, daß die Temperaturkurve keine Abweichung von den Werten des Lösungsvermittlertestes aufweist.

"Alt-Ovariectomierte": (Abb. 19) Bei dieser Untersuchungsgruppe ergaben sich aus allen Werten von der entsprechenden Dosierung in der Follikelphase abweichende Werte. Im ganzen ist der Verlauf der graphischen Darstellungen ruhiger, es fehlen die starken Schwankungen.

Die Pulswellengeschwindigkeit beginnt beim p.inj. deutlich abzufallen. Zunächst beträgt die Differenz zur Vergleichsmessung 1,5m/sec. Dieser Abstand vergrößert sich jedoch bis zum Ende der Beobachtung, er beträgt dann knapp 3,0m/sec.

T_{tem} zeigt keine deutlichen Veränderungen. Die Werte des mittleren Blutdruckes sind kaum verändert, Delta-P ist gegenüber der Lösungsvermittlermessung knapp erhöht. Die Systolendauer ist nicht verändert, dagegen ist die Pulsfrequenz während der gesamten Registrierungsdauer dem Vergleichstest gegenüber erhöht. Bei dieser Messung ist sowohl E' als auch W deutlich und mit nur geringen Schwankungen der Vergleichsmessung gegenüber herabgesetzt. Deutlich erhöht - um 28,2% - ist das Minutenvolumen und die Herzleistung.

Abb. 19 'Alt'-Ovariectomierte, 40mg Proluton i.v.

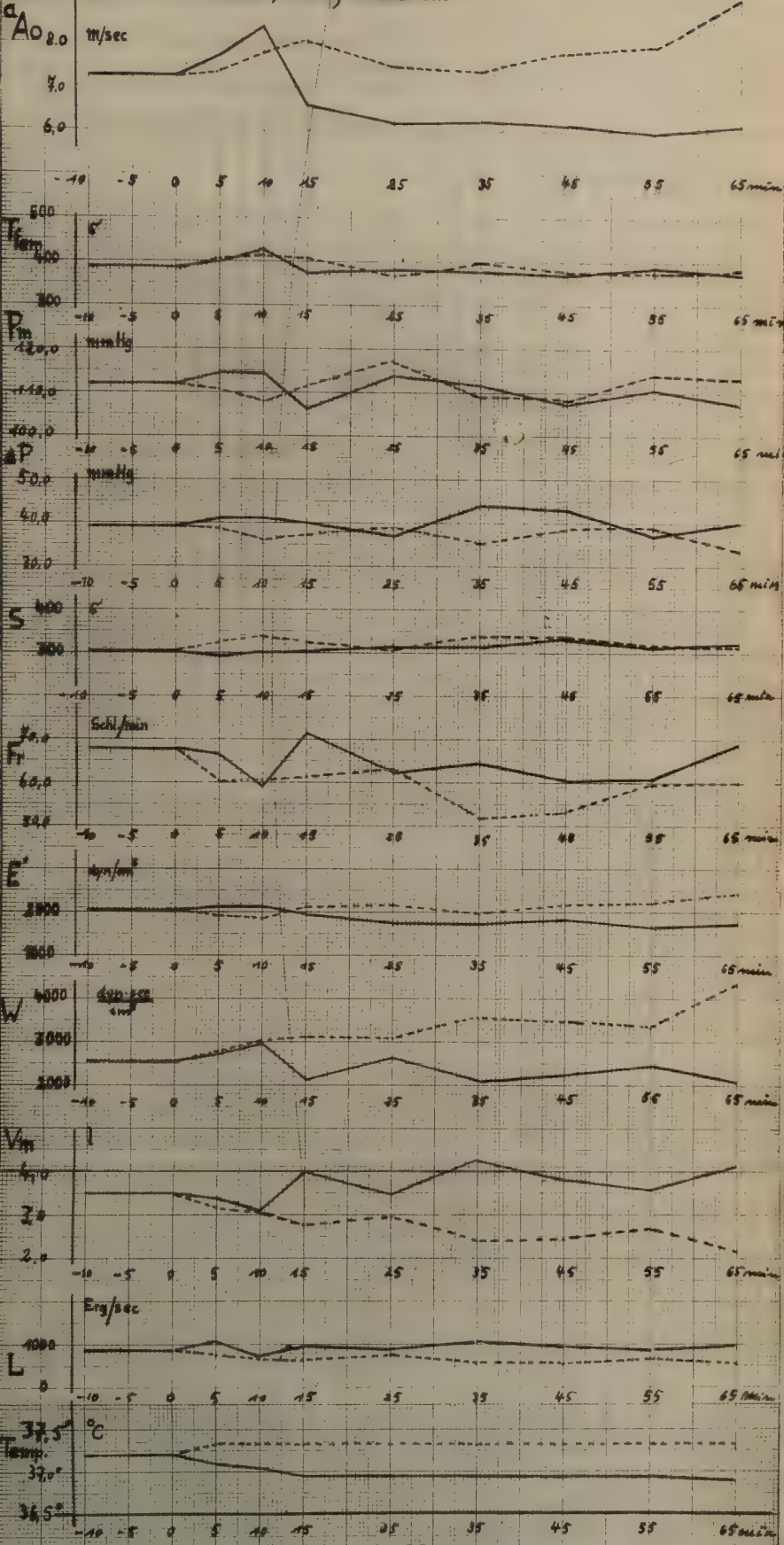


Abb. 20 Follikelphase, 80mg Prodonin i.v.

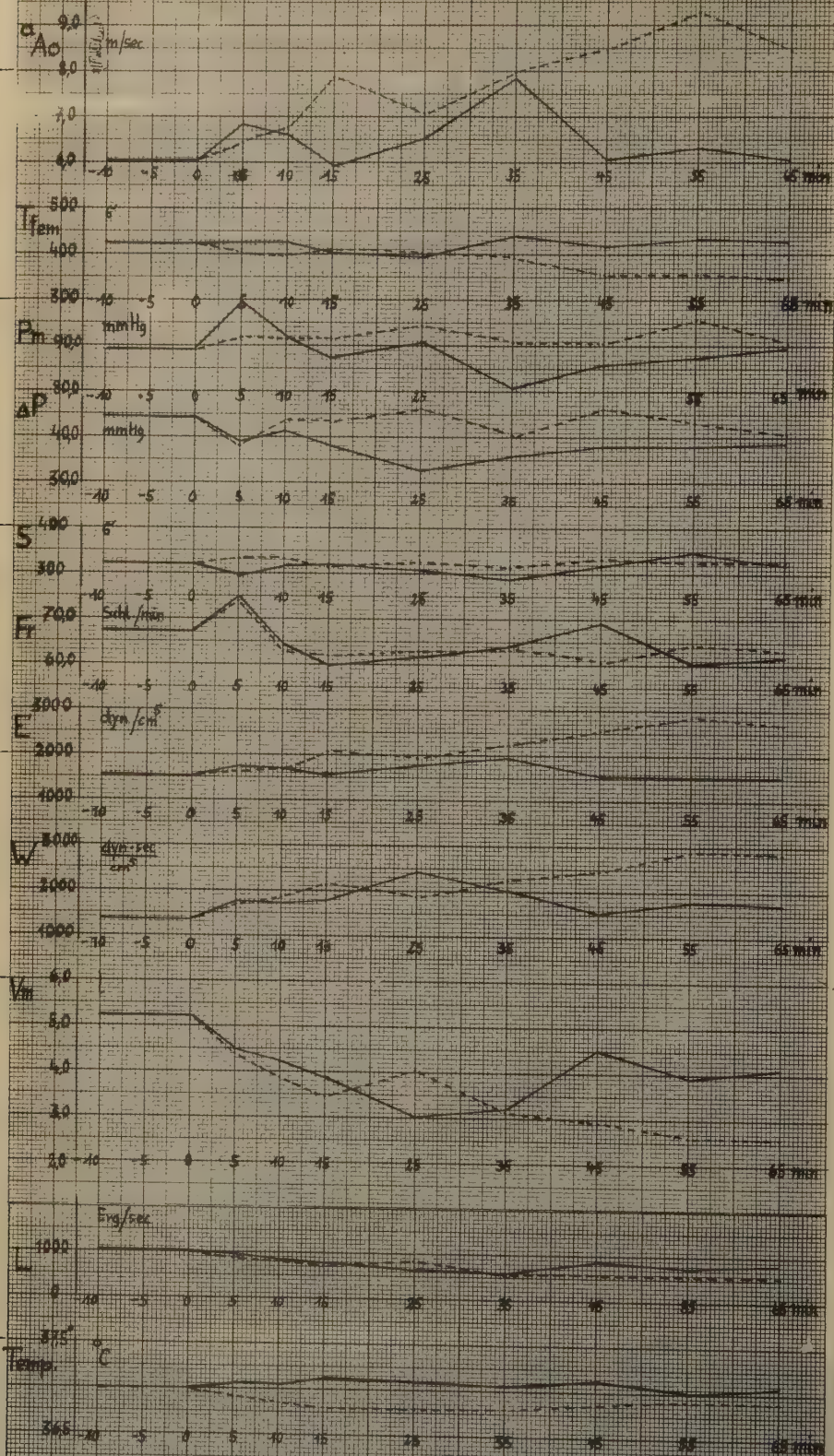
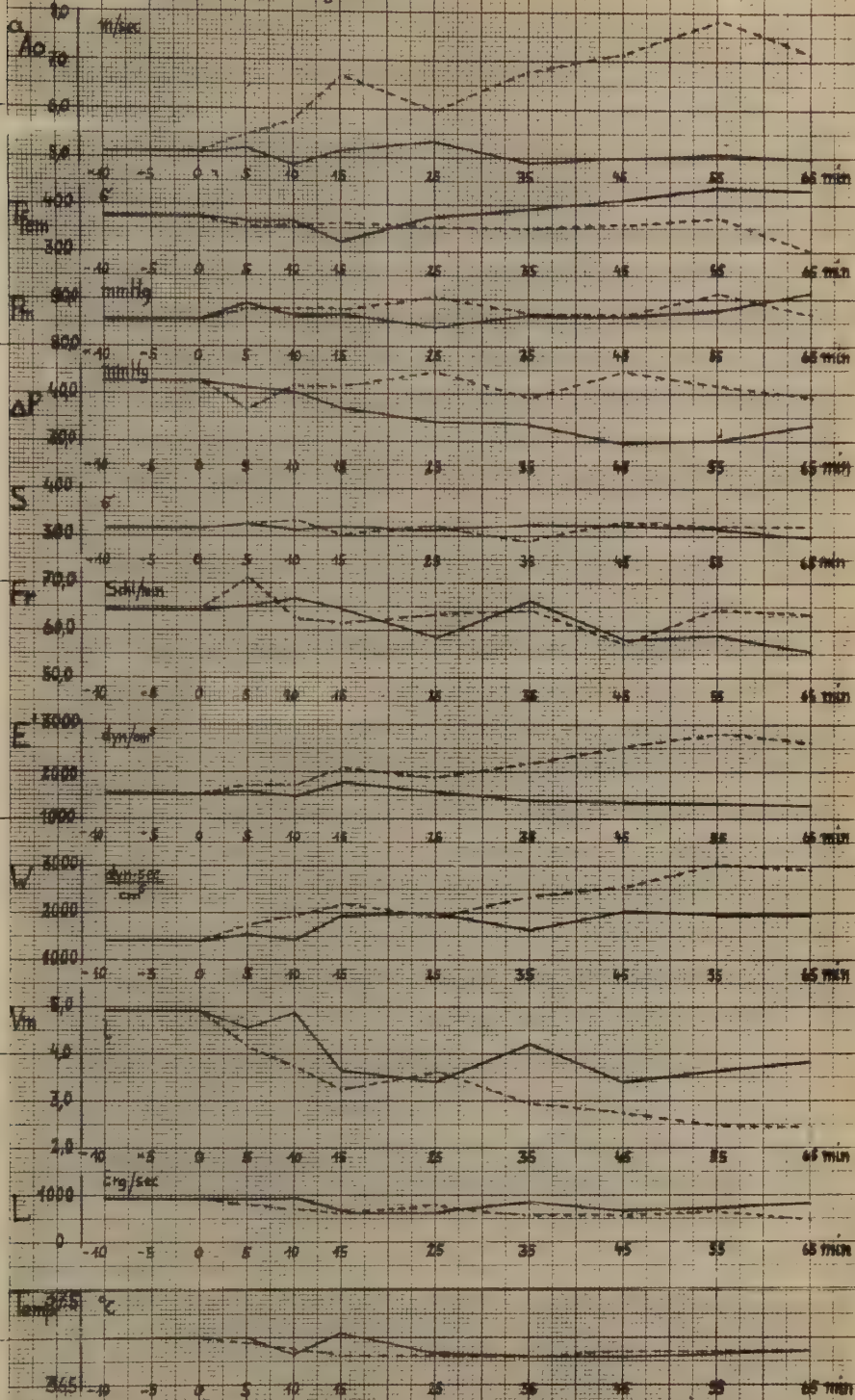


Abb. 21 Ovariectomierte, 80mg Prolutin i.v.



Auffällig ist das Absinken der Temperatur!

2. 80 mg Proluton i.v.

Follikelphase: (Abb. 20) Viele Werte verhalten sich ähnlich wie in der entsprechenden Phase bei einer Dosis von 40mg. Bei dem Verlauf der Pulswellengeschwindigkeitskurve ist auffällig, daß eine Senkung unter den Vergleichswert erst Iomin p.inj. eintritt im Gegensatz zur Messung bei 40mg Proluton. Danach ist aber der Abfall der Pulswellengeschwindigkeit ausgesprochen. Bei Registrierungsende liegen die Werte der Prolutonmessung 2,6m/sec unter den entsprechenden Größen des Lösungsvermittlertestes. Die maximale Abweichung beträgt 3,0m/sec. Nach der 25. min liegen die Werte des T₁em erheblich über denen der Vergleichsmessung. Der mittlere Blutdruck und Delta-P liegen nicht besonders ausgesprochen unter den Werten der Vergleichsmessung. Systolendauer und Pulsfrequenz zeigen keine Abweichungen von den Testwerten. Der elastische Widerstand des Aortenwindkessels verringert sich sofort nach der Injektion bis zum Ende der Beobachtungszeit. Beim peripheren Widerstand wird eine Abweichung unter die Werte der Vergleichsmessung erst gegen Ende der Beobachtung deutlich. Das Minutenvolumen und die Herzleistung verhalten sich erst nach 35 min p.inj. eindeutig. Sie steigen um 9,4% über die Werte der Lösungsvermittlerkurve an. Die Zunahme überdauert die Beobachtungszeit.

Die Temperatur ist gegenüber der Norm erhöht.

"Alt-Ovariectomierte": (Abb. 21) Auch in dieser Zustandsform ruft Proluton eindeutige Kreislaufwirkungen hervor. Bei der

Pulswellengeschwindigkeit ist ein Erfolg sofort nach der Injektion zu beobachten, bis zum Beobachtungsende nimmt das Ausmaß der Abnahme zu. (Ähnlich wie bei Abb. 20). Der Rückgang des mittleren Blutdruckes ist unbedeutend, die Abnahme von Delta-P dagegen ist erheblicher. Die Systolendauer und die Pulsfrequenz verändern sich nicht. Die Reaktion des elastischen Widerstandes auf die Injektion ist deutlicher als bei der niedrigeren Dosierung. Nicht so klar verhält sich der periphere Widerstand. Das Minutenvolumen nimmt hier um 14,1% zu. Entsprechend verhält sich die Herzleistung.

Die Temperatur liegt während der gesamten Registrierungszeit über den Vergleichswerten des Lösungsvermittlertestes.

III. Cyren B oleosum

Bei allen Versuchspersonen dieser Gruppe wurde Cyren B nur in der Dosierung von 5mg verabreicht.

Follikelphase: (Abb. 22) Ein klares Anwachsen über die Ruhewerte zeigt die Pulswellengeschwindigkeit mit den höchsten Werten bei Beobachtungsende. Die Werte des T_{fon} liegen sofort nach der Injektion bis zum Ende der Messung erheblich über der Ruhelage. Die Kurve des mittleren Blutdruck verläuft mit Ausnahme einzelner Werte, die mäßig über den Größen des Ruhewertes liegen, in gleicher Größenordnung wie die Kurve der Leermessung. Delta-P ist dagegen über die gesamte Versuchsdauer erniedrigt. Die Systolendauer ist nur unbedeutend verlängert und in der zweiten Versuchshälfte verkürzt. Die Pulsfrequenz ist mit allen Werten geringer als die Bezugskurve der Leermessung. Der elastische Widerstand des Aorten-

Abb. 22. Follikelphase, Cyren B 5mg i.m.

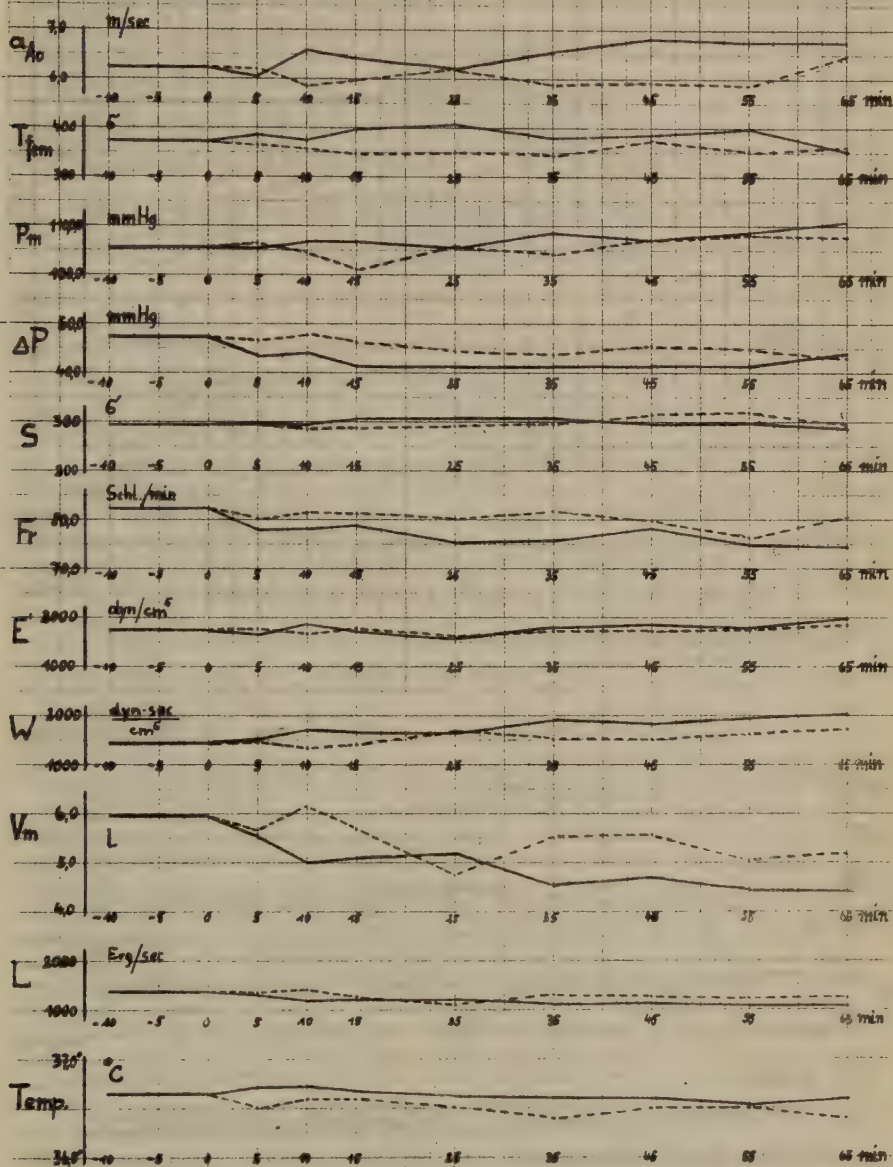
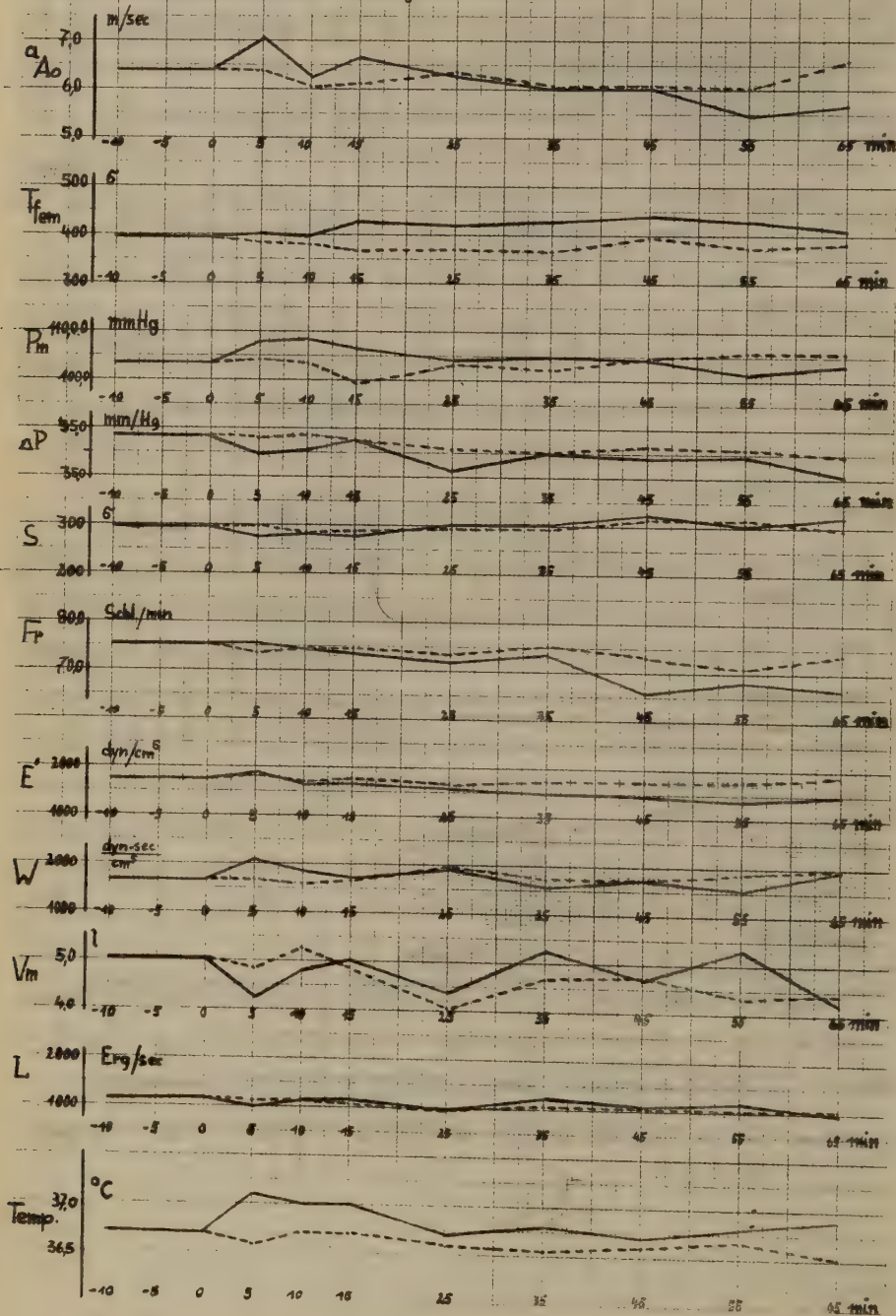


Abb. 23 Corpus luteum Phase, 5mg Cyren B i.m.



windkessels verändert sich unter der Hormonwirkung nicht. Der periphere Widerstand dagegen liegt über den Vergleichswerten des Leertestes. Das Minutenvolumen und die Herzleistung nehmen kontinuierlich bis zum Beobachtungsende ab. Besonders deutlich ist beim Minutenvolumen in der zweiten Registrierungshälfte die Abnahme. Sie beträgt mit dem Höchstwert 1,0 Liter. Der Dämpfungsfaktor, als Ausdruck der vegetativen Tonuslage, liegt um den Wert 1,0.

Der Ruhelage gegenüber nur mäßig erhöht ist die oral gemessene Temperatur.

Corpus luteum Phase: (Abb. 23) Im Gegensatz zur Follikelphase nimmt die Pulswellengeschwindigkeit nach einem unmittelbar auf die Injektion folgenden Anstieg bis zum Ende der Messung kontinuierlich ab. Am Ende der Beobachtungszeit liegen die Werte des Hormontestes unter den entsprechenden Vergleichswerten. Auch in dieser Phase ist der Anstieg der nach der Injektion ermittelten T_{rem} -Größen über die Werte der Ruhemessung sehr deutlich. Etwas anders als bei der Follikelphase verhalten sich der mittlere Blutdruck und Delta-P. Der mittlere Blutdruck ist nur in der ersten Hälfte der Registrierung schwach erhöht und Delta-P liegt nur unbedeutend unter den Werten der Vergleichsmessung. Bei nicht veränderter Systolendauer ist die Pulsfrequenz in der zweiten Hälfte der Registrierungszeit herabgesetzt. Die Werte des elastischen Widerstandes werden mit zunehmender Registrierungszeit kleiner als die Werte der Leermessung. Der periphere Widerstand dagegen zeigt kaum Abweichungen von der Ruhelage. Das Minutenvolumen ist der Leermessung gegenüber

erhöht. Die Werte des Dämpfungsfaktors liegen in der zweiten Hälfte der Registrierung unter dem Wert 1,0.

Die Temperatur zeigt wesentlich beträchtlichere Zunahmen als in der Follikelphase (maximal $5/10^{\circ}\text{C.}$).

Klimax: (Abb. 24) Im ganzen sind die Kurven durch einen ruhigeren Verlauf ausgezeichnet als die entsprechenden bei 5mg Östronsulfat.

Mit Ausnahme eines kurzen unbedeutenden Anstieges liegt die Pulswellengeschwindigkeit mit allen ihren Werten unter denen des Leertestes. T_{tem} erfährt eine deutliche Verlängerung. Der mittlere Blutdruck erfährt eine sehr starke, mit der Versuchsdauer wachsende, Abnahme. Im Vergleich dazu ist die Verminderung von Delta-P geringer. Bei verlängerter Systole nimmt die Pulsfrequenz ab. Sie liegt während der gesamten Beobachtungszeit unter den Werten der Vergleichsmessung. Der elastische und der periphere Widerstand sind in ihrer gesamten Verlaufsstrecke schwach erniedrigt. Auf die Injektion folgend geht das Minutenvolumen bis zur 10. min p. inj. zurück, erreicht dann allerdings wieder die Werte des Leertestes, in deren Höhe seine Größen bis zum Versuchsende liegen. Die Kurve der Herzleistung verläuft parallel. Der Dämpfungsfaktor wird zwar in stufenförmigen Abfall geringer, er unterschreitet den Grenzwert von 1,0 jedoch nicht.

Die Temperatur zeigt auf die Injektion des Hormons keine Reaktion.

Menopause: (Abb. 25) Während bei der entsprechenden Versuchsgruppe in der Reihe mit 5mg Östronsulfat nur mäßige Schwan-

Abb. 24 Klimakterium, 5 mg Cyren B i.m.

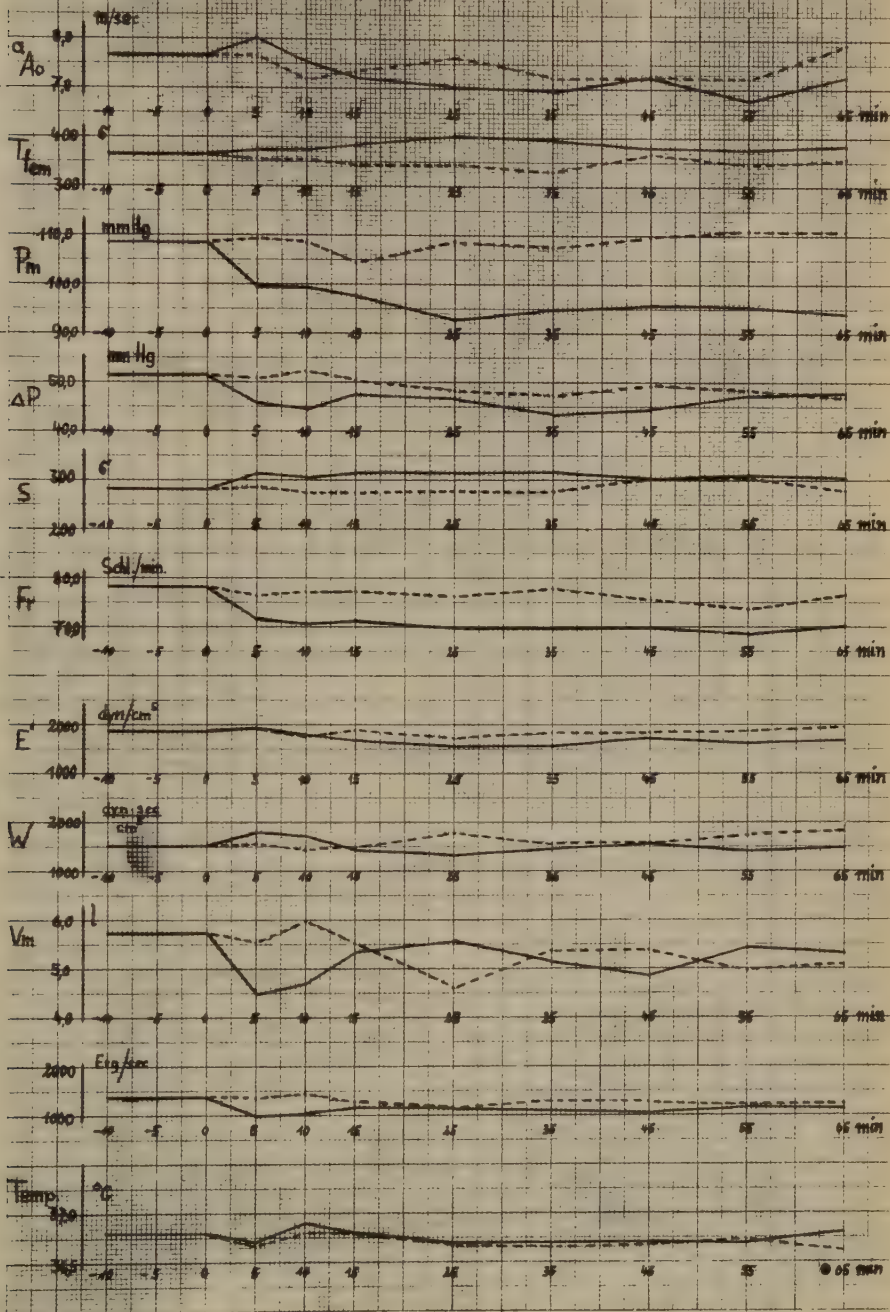


Abb. 25 Menopause, 5mg Cyren B i.m.

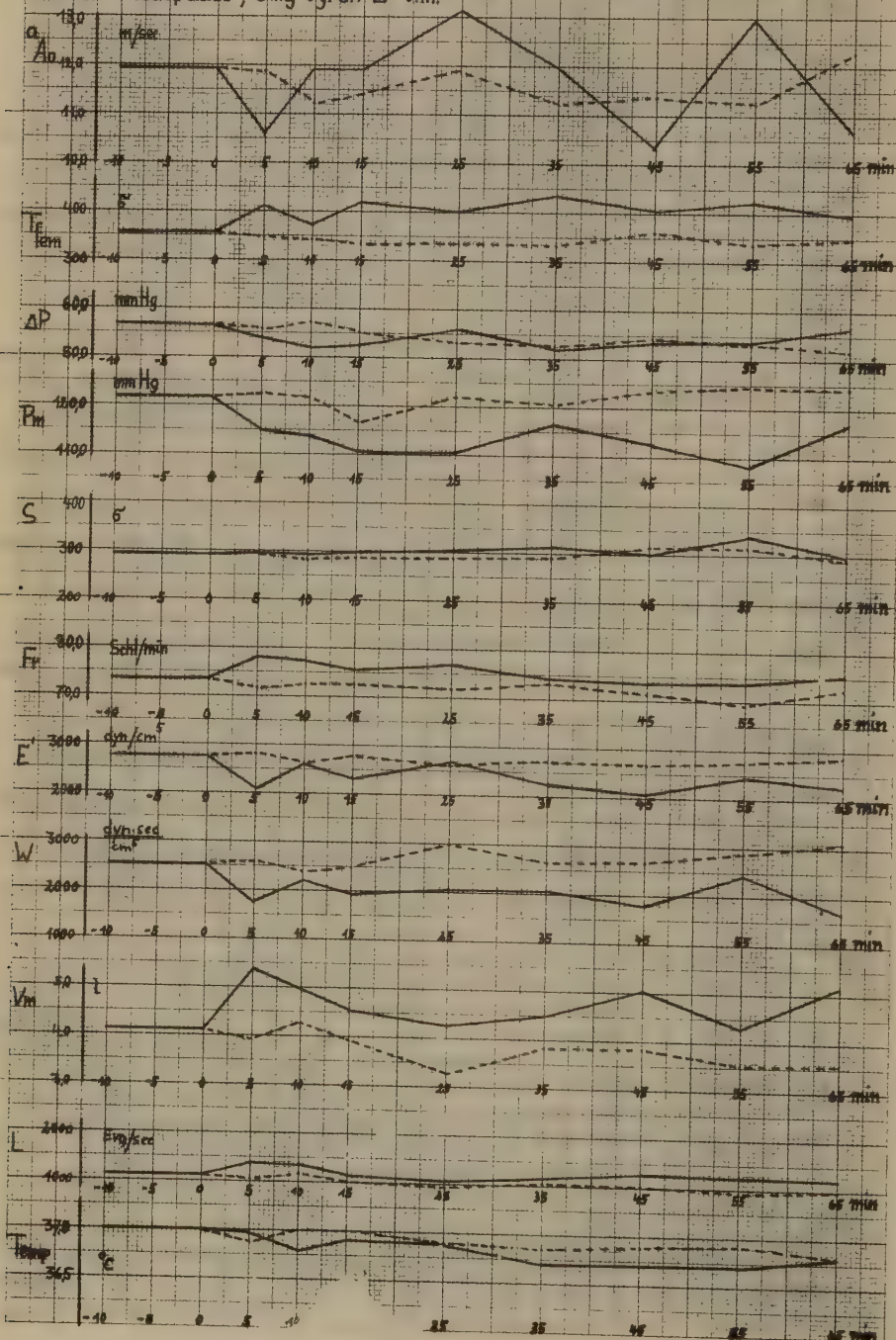
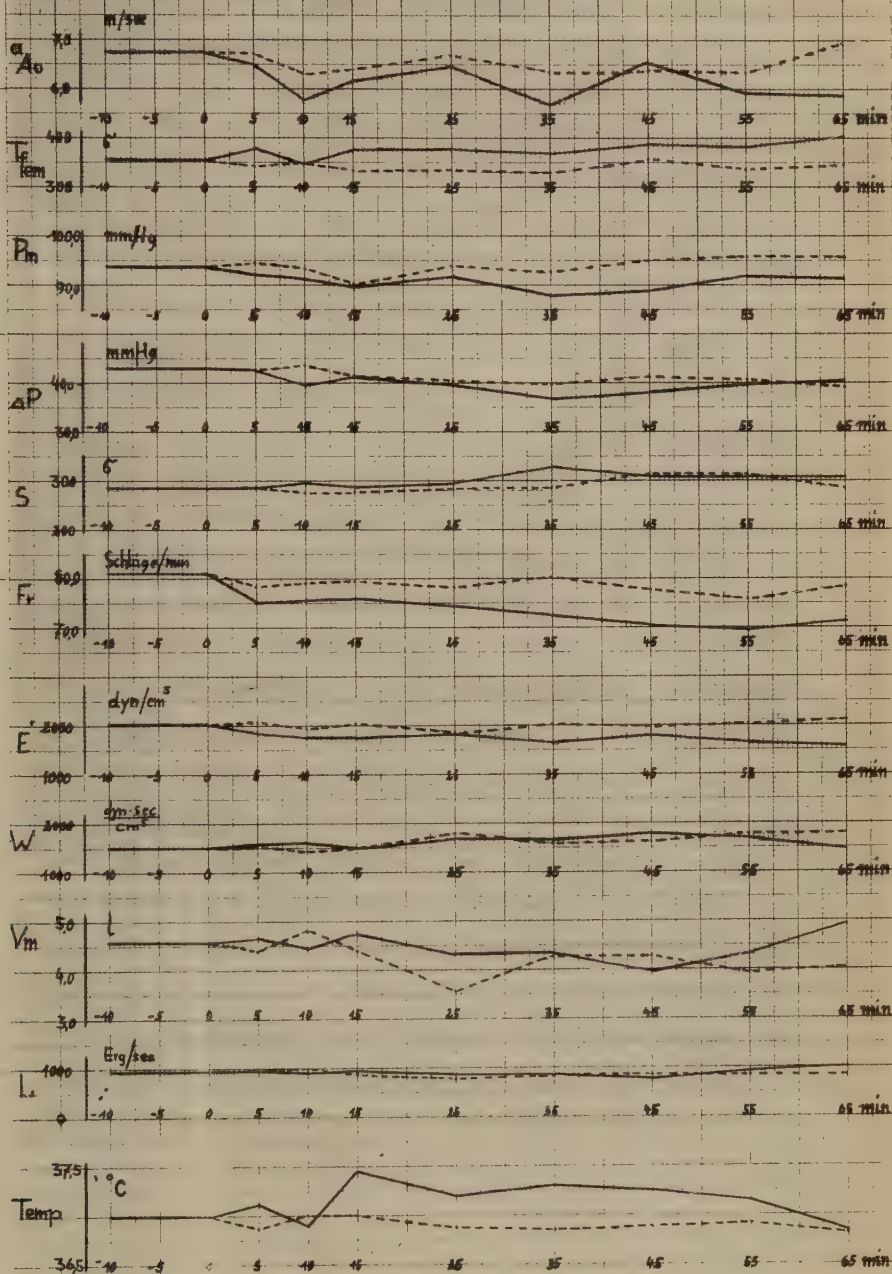


Abb. 26 "Alt"-Ovariectomierte, 5m Cyren B i.m.



kungen der Pulswellengeschwindigkeit vorkommen, finden sich hier ausgesprochen starke Abweichungen, die zum größten Teil über der Ruhelagemessung liegen. Im gesamten beträgt die Amplitude der Abweichungen 3,0 m/sec. Ein wesentlich stärkere Zunahme als in den anderen Zustandsphasen und als bei der entsprechenden Vergleichsgruppe mit 5 mg Östronsulfat erfährt T_{fen} . Der Anstieg erfolgt sofort nach der Injektion erheblich, das Niveau, das schon 5 min später erreicht ist, bleibt bis zum Beobachtungsende unvermindert erhalten. Eine ebenfalls sehr eindeutige Reaktion zeigt der mittlere Blutdruck. Er liegt sofort bei der ersten Messung p.inj. bis zum Ende der Beobachtung erheblich unter der Ruhemessung (max. 16,5 mm Hg). Bei Delta-P sind die Abweichungen vom Leertest nicht eindeutig. Die Pulsfrequenz nimmt bei gleichbleibender Systole schwach zu. Der elastische Widerstand ist mäßig, der periphere dagegen erheblich dem Vergleichswert gegenüber verringert. Das Minutenvolumen ist mit der Injektion beginnend erheblich vergrößert. Der Dämpfungsfaktor, als Ausdruck der vegetativen Tonuslage, liegt über 1,0.

Die Temperatur ist unbedeutend abgesunken.

"Alt-Ovariectomierte": (Abb. 26) Durch die Hormonzufuhr wurde die Pulswellengeschwindigkeit nur unbedeutend herabgesetzt. Die Werte von T_{fen} liegen, mäßig gesteigert, auf einer zur Ruhelage parallel verlaufenden Kurve. Die Senkung des mittleren Blutdruckes ist nicht so ausgiebig wie bei den vorhergehenden Gruppen dieser Reihe. Delta-P ist unbedeutend verändert. Die Pulsfrequenz wird bei nicht veränderter Systolendauer beträchtlich geringer. Der elastische und der peri-

phere Widerstand sind praktisch unverändert. Das Minutenvolumen zeigt Steigerungen, die Abweichungen von der Ruhelage sind jedoch nicht andauernd. Der Dämpfungsfaktor liegt um 1,0. Die Temperatur ist beträchtlich gesteigert, 40 Minuten lang um $5/10^{\circ}\text{C}$.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Die hier vorgelegte Arbeit bildet den Abschluß einer größeren Untersuchungsreihe. Nur dies macht die Auswahl der verschiedenen Dosierungen und Zustandsphasen verständlich. Auch die Ergebnisse lassen sich zum Teil nur in größerem Zusammenhang erklären. Wir werden daher - wenn notwendig - auf die Ergebnisse anderer Untersucher ergänzend zurückgreifen.

Im Gegensatz zu vielen Mitteilungen in der Literatur wurden unsere Ergebnisse nach einmaliger Injektion und im sofortigen Anschluß daran beim kreislaufgesunden und ruhenden Menschen gewonnen. Oft überdauerte bei unseren Beobachtungen die Hormonwirkung die Versuchsdauer von 65 min p.inj. Wir können in diesen Fällen nichts über die Gesamtdauer der Wirkung aussagen. Wir bemäßen die Versuchsdauer deshalb auf 75 Minuten, weil bei Ruhemessungen (Brehm, Janisch, Wiedemann) beobachtet wurde, daß bei einer längeren Registrierungsdauer durch eine zunehmende Unruhe der Versuchspersonen Störungen der Kreislaufdynamik eintraten. Auch Ratschow sah bei unruhigen Tieren ein Ausbleiben der Kreislaufwirkung der Östrogene. Durch die Festslegung der Registrierungszeit auf 75 bzw. 65 Minuten wollten wir diese Störungsfaktoren ausschalten, wir mußten dabei in Kauf nehmen, daß in manchen Zustandsphasen nur gesagt werden kann, daß die Hormonwirkung die Versuchszeit überdauert. Über die genaue Wirkungsdauer können wir in diesen Zustandsphasen keine Aussage machen. Es sei aber auf die Literatur (62, 72, 88, 91) hingewiesen, dort wird

die Wirkungszeit mit 1-2 Stunden angegeben.

Die im vorhergehenden Kapitel dargelegte Wirkung, der Zeitpunkt des Wirkungseintritts und sein Ende, sowie die verschiedenen Reaktionen in den verschiedenen Zustandsphasen der Frau und die unterschiedliche Dosis ließen uns zu der im Folgenden besprochenen Auffassung kommen.

1 mg Östronsulfat

Nach der Injektion von 1 mg Östronsulfat beobachtet man in der ersten Zyklushälfte Veränderungen im Kreislaufgeschehen, die man als eine Verstärkung des herrschenden Vagotonus auffassen muß. In der Follikelphase sind bei dieser Dosis die Veränderungen mit Ausnahme der aufgetretenen Blutdrucksenkung nicht sehr ausgeprägt. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist die geringe Kreislaufwirkung der für die erste Zyklushälfte zu niedrigen Hormondosierung zuzuschreiben.

Man kann annehmen, daß durch den relativ höheren Follikelhormonspiegel dieser Phase (Rakoff 85) der Organismus gegen dieses Hormon eine geringere Empfindlichkeit besitzt. Es besteht eine "Reizschwelle", die während der ersten Phase Follikelhormon gegenüber erhöht ist.

Während in der ersten Zyklusphase die Veränderungen nicht so deutlich sind, läßt sich in der zweiten Phase, in der die im Organismus kreisende wirksame Follikelhormonmenge relativ geringer ist, durch Zufuhr dieser geringen Menge Follikelhormon das Verhältnis Östrogene:Progesteron so verschieben, daß es zu typischen Veränderungen an der vorher stabilen Lage des Herz- und Kreislaufsystems kommt.

Wir sehen diese Veränderungen ebenso wie das Absinken des Dämpfungsfaktors als ein charakteristisches Zeichen für eine Umschaltung des Vegetativums auf eine parasymphatische Reaktionslage an. Das zugeführte Follikelhormon reicht in der Follikelphase nicht aus, ausgesprochene Kreislaufveränderungen zu machen, da es im Verhältnis zum vorhandene Follikelhormon zu gering ist. In der Corpus-luteum-Phase kommt es bei der gleichen Dosis deshalb zu Auswirkungen, weil hier relativ weniger Follikelhormon vorhanden ist. Die zugeführte, geringe Menge genügt, einen solch hohen Follikelhormonblutspiegel zu erzielen, daß es zu ausgesprochenen Kreislaufreaktionen kommen kann.

Die zyklisch schwankende Follikelhormonbildung und die mit ihr einhergehende Änderung der vegetativen Tonuslage ist durch verschiedene wissenschaftliche Untersuchungen gesichert. So sahen Artner(1,2), Brehm(9,10), Ratschow(86,87,88,89,90,91), Ratschow und Streckner(92), La Delfa(60), Döring(28,28/1) und Hoff(46) die Follikelphase als parasymphatisch und die Corpus luteum Phase als sympathisch bestimmt an. Nach den Mitteilungen von Kaiser(51), Rakoff(85), Ober(75,76,77) wurde unsere Vermutung bestätigt, daß die physiologisch vorkommenden Mengen an Follikelhormon der von uns verabreichten Dosis sehr nahe kommen.

Wir stehen mit unseren Beobachtungen, daß 'kleine' (-den physiologischen Mengen nahe kommende) Follikelhormondosen einen parasymphatischen Effekt bewirken mit Brehm(9,10), Krötz und Wiebers(57), Döring(28,28/1), Klose und Otto(56), Luft und Malm-

strom(65)und Schimmert(107,108)in Einklang.

Die Schwankungen der Werte und das allmähliche Zurückkehren zu den Vergleichswerten kann man dadurch erklären, daß es zu einem relativ raschen Abbau der zugeführten, überschüssigen Hormonmenge und damit zur Wiederherstellung des vegetativen Tonus der Ausgangslage kommt. Beobachtungen von Davis und Kelsey(27) und Hoskins(48) stellten fest, daß nach Injektion überschüssige Hormonmengen rasch inaktiviert werden. So könnten einerseits die abnehmenden Kreislaufwirkungen durch diesen Abbau erklärt werden. Andererseits wird die Hypophyse durch den erhöhten Follikelhormongehalt des Blutes angeregt, vermehrt Luteinisierungshormon ausschütten. Damit kommt es dann zu einer Verschiebung des Verhältnisses Östrogen : Progesteron zugunsten des Progesteronblutspiegels. Das ineinandergreifen dieser beiden Mechanismen kann man für das rasch eintretende Wirkungsende erklärend anführen.

5 mg Östronsulfat

Nicht alle Zustandsphasen verhalten sich auf die Injektion des Hormons in gleicher Weise. Es ist eine Abhängigkeit von der Intaktheit des Funktionskreises Hypophyse-Ovar-Zwischen-Hirn deutlich ersichtlich. 5 mg Östronsulfat fallen bereits nach unseren Beobachtungen in den Hormonbereich, der eine Minutenvolumensteigerung - oder auf das vegetative System bezogen ein sympathikomimetische Wirkung - hervorrufen kann. Entscheidend ist hierbei neben der Dosierung auch die Phase während der Funktionszeit der Gonaden oder danach, in der die Hormonmenge verabreicht wurde.

Diese Beobachtung gibt uns auch die Möglichkeit, die zum Teil widersprechenden Befunde aus der Literatur und die unerwarteten Ergebnisse bei der Östrogenverabfolgung zu erklären. Hierher dürften die Beobachtungen von Wallis(115) und Mazer(68) gehören, die bei der hohen Dosis und der Dauer-
verabfolgung gar keinen Blutdruckabfall erwarten durften, wo vielmehr der Anstieg, den sie registrierten, zu erwarten war.

Sowohl in der ersten als auch in der zweiten Zyklusphase kommt es zu einer erheblichen Minutenvolumensteigerung. Auffallend ist in beiden Phasen die Verzögerung des Wirkungseintrittes 15 min p.inj. Wir möchten dieses Nachhinken der Wirkung so erklären, daß möglicherweise über zentrale Stellen (Hypophyse-Nebennierenrindensystem) die Umstellung des Kreislaufes in eine mehr und mehr zunehmende sympathische Einstellung erfolgt. Gestützt wird diese Annahme durch die im Tierexperiment von Ratschow und Streckner(92) gemachte Beobachtung, daß Follikelhormon keine Gefäßwirksamkeit mehr besitzt nach Ausschaltung der Hypophyse.

Die klimakterischen Versuchspersonen zeigten ganz charakteristische Reaktionen. Durch die Zufuhr des Follikelhormons wird die in starker Aktivität befindliche Hypophyse gebremst(Hoff(47)). Dadurch kommt es zu einem Nachlassen der Produktion des follikelstimulierenden Hormons und durch dies bedingt nach Wezler-Böger zu einer Zunahme der Puls-
wellengeschwindigkeit. Die Steigerung des Blutdruckes ist wohl hauptsächlich durch die Zunahme des Minutenvolumens

und die Widerstandserhöhung bedingt.

Interessant und richtungsweisend ist die Mitteilung von Brehm und Kummert(11) zu diesem Problem. Sie beobachteten, daß hohe Gonadenhormondosen zwar ein Schwinden der klimakterischen Beschwerden brachten, jedoch eine Kreislaufeinstellung erzeugten, die genau die Verlängerung des Altersganges der früheren Jahre darstellte. Die Zufuhr von 1 mg Östronsulfat bewirkte eine Senkung des Minutenvolumens und eine Steigerung der Pulswellengeschwindigkeit um die Größe, die fehlt, um zu einem Wert der vollen Geschlechtsreife zu gelangen.

Die in der Literatur angegebenen erfolgreichen Senkungen des Blutdruckes während des Klimakteriums durch Follikelhormongaben ((Scherf (104,105), Liebhardt(62), Kylin(58))) gehen bestimmt zurück auf die von Brehm und Kummert(11) und von Hoff(48) angegebene Bremsung des Funktionskreises Hypophyse-Ovar-Zwischenhirn, dem auch noch andere Systeme wie die Nebennieren beige schaltet sind.

Bei der Frau in der Menopause ist der Funktionskreis Hypophyse-Ovar gealtert und nicht mehr intakt. Es kommt zu einem Blutdruckanstieg (Wezler 117/1, Feichtinger 34, Bürger 15) und zu einer ungünstigeren Herzarbeit als in der generativen Phase (Bürger 15, Schimmert 106, 107).

Durch die Verabfolgung des Hormons wird eine typische parasympathische Reaktionslage geschaffen. Pulsfrequenz und Minutenvolumen nehmen ab - damit einher geht ein Abfall des Blutdruckes - die Systolendauer wird länger und der periphe-

re Widerstand größer.

Die von uns nach Östrogengaben gemessene günstige Umstimmung des Vegetativums mit der Verbesserung der Bedingungen für die Herzarbeit wird nach Krötz und Wiebers(57) mit Strophanthin verglichen. Nach Schimmert(106,107) kommt der Herzmuskel durch den durch die Östrogene bedingten Vagotonus in günstigere Arbeitsbedingungen, dabei nimmt der Sauerstoffbedarf schneller ab als die Durchblutung.

Die durch diese unphysiologisch hohe Dosis bedingte parasymphathische Kreislaufeinstellung, führte uns zu den Folgerungen, daß durch das Überschreiten der Geschlechtsreife der Organismus gegen das Follikelhormon an Empfindlichkeit einbüßt. Der Kreislauf reagiert erst auf höhere Dosen des dem körpereigenen Hormon entsprechenden Östrogens. Die 5 mg Östronsulfat wirken hier wie eine erheblich geringere Menge in der Geschlechtsreife, nämlich Minutenvolumen senkend.

Ovariectomierte.

Wenn auch bei den "alt"-ovariectomierten Versuchspersonen das Minutenvolumen keine Abnahme sondern eine geringe Zunahme beobachten läßt, kann man, wenn man zum Vergleich die anderen Kreislaufwerte heranzieht, von einem Vagotonus sprechen. Hier scheint der in der Literatur erwähnte günstige Effekt der Östrogene auf die Austreibungszeit (Schimmert 107, 106, Krötz und Wiebers 57, Schumann 109) besonders deutlich vorzuliegen. Durch Abnahme der Frequenz und Verlängerung der Austreibungszeit kommt es einer besonders günstigen Einstellung für die Herzarbeit (Wezler 117/2). Die Schlagvolumenver-

mehrung ist allein durch die Verlängerung der Austreibungszeit bedingt.

Ähnlich wie bei den Ergebnissen in der Menopause kann man dieses von den übrigen Versuchsgruppen abweichende Verhalten nur so erklären, daß man einen Rückgang der Empfindlichkeit des Organismus den Östrogenen gegenüber annimmt. Durch die künstlich herbeigeführte Menopause verliert der Organismus ganz akut das Follikelhormon. Die Nebennierenrinde übernimmt die Produktion von Gonadenhormonen, die nicht mit den Östrogenen übereinstimmen, aber die Hypophyse in der ovarienstimulierenden Wirkung bremsen. Wenn man nun Jahre nach der Ovariectomie Östrogene zuführt, hat es der Organismus - jetzt der Östrogene entwöhnt - verlernt, so fein auf sie zu reagieren, wie es zur Zeit der Geschlechtsreife üblich war.

Die "frisch-ovariectomierten" Versuchspersonen (Operation vor 12 Tagen) verhalten sich auf die Injektion von 5 mg Östronsulfat anders. Bei diesen Patientinnen wurde künstlich ein Glied des Funktionskreises entfernt, der Follikelhormonblutspiegel wurde ganz akut von seiner normalen physiologischen Höhe auf Null gesenkt. Dem Körper wurde aber noch nicht genügend Zeit gelassen, sich an diesen Zustand zu gewöhnen. Wir haben hier also den Fall, daß im Organismus kein Follikelhormon mehr vorhanden ist, daß aber die im Zyklus gemessene Empfindlichkeit dem Hormon gegenüber erhalten sein muß.

Die Hypophyse arbeitet sehr verstärkt, alle ihre Komponenten - nicht nur der ovarialhormon-stimulierende Anteil - wer-

den vermehrt ausgeschieden. So ist es erklärlich, daß beide Teile des Vegetativums stark angespannt sind.

Die von uns beobachteten Kreislaufreaktionen (Abnahme des V_m um 1,5 l etc.) kann man so erklären, daß man voraussetzt, daß erstens der Follikelhormonblutspiegel auf Null gesenkt wurde, daß aber zweitens im Organismus durch die erst kurz verflossene Operation noch keine Empfindlichkeitseinbuße dem Follikelhormon gegenüber eingetreten ist. Durch diese Voraussetzung läßt sich die eingetretene Kreislaufwirkung gut erklären. Bei den übrigen Messungen während der Geschlechtsreife überschreitet 5 mg bereits das physiologische Maß. Hier aber fällt die gleiche Menge deshalb noch in den Bereich physiologisch vorkommender Quanten, weil in dieser Zustandsform kein Follikelhormonblutspiegel existiert, auf den sich das verabreichte Hormon aufpfropfen müßte. So ist hier die Minutenvolumensenkung gut erklärlich und paßt auch harmonisch in unsere Versuche hinein.

In der Literatur wird mitgeteilt, daß in der natürlichen aber auch künstlich herbeigeführten Menopause der Blutdruck ansteigt (Wezler 117/1, Feichtinger 34 u.a.). Dabei wird bei beiden das Fehlen des Follikelhormons als auslösende Ursache für den Blutdruckanstieg angesehen. Wir konnten bei unseren Versuchspersonen nach Verabfolgung der Östrogene ein deutliches und anhaltendes Zurückgehen der Blutdruckwerte beobachten. Wir sehen darin einen Beweis für die Richtigkeit der Annahme eines Kausalszusammenhangs zwischen Ausfall der Gonadenfunktion und Blutdruckanstieg. Zugleich konnten wir

damit auch die Literaturangaben bestätigen, die eine Blutdrucksenkung nach Östrogengaben bei Ovarialinsuffizienz beinhalten. (Curtius-Krüger 25, Liebhardt 20, Kylin 58).

Zusammenfassung:

Abschließend möchten wir die Ergebnisse nochmals kurz herausstellen.

Es hat sich an Kreislaufuntersuchungen gezeigt, daß nach Verabreichung der gleichen Östronsulfatmenge bei Frauen verschiedener Phase und unterschiedlichem Zustand des Funktionskreises Hypophyse-Ovar-Zwischenhirn verschiedene Reaktionen auftraten.

Aus unseren Beobachtungen schlossen wir, daß während der Geschlechtsreife die Empfindlichkeit des Organismus der Frau gegen das Gonadenhormon höher ist als nach Sistieren der Geschlechtsfunktion. 5 mg Östronsulfat riefen nämlich bei natürlicher und künstlicher Menopause die gleichen Effekte hervor wie 1 mg während des Zyklus. Die Menge von 5 mg Östronsulfat überschreitet schon erheblich die physiologisch im Körper kreisende Östrogenmenge. So ist die unphysiologische Reaktion des Vegetativums auf die Verabfolgung zu erklären. Wenige Tage nach der künstlich eingeleiteten Menopause jedoch ist zwar die gleiche, feinere Empfindlichkeit des Organismus gegenüber dem Hormon noch vorhanden wie zur Zeit der Geschlechtsreife, im Körper ist jedoch kein Östrogen mehr vorhanden, so daß, geschlossen aus der Kreislaufreaktion, 5 mg Östronsulfat hier noch in den Bereich der physiologischen Größenordnung fällt. Bei Männern sahen wir keine Reaktion.

50mg Östronsulfat

Bevor wir eigene Beobachtungen mitteilen, möchten wir auf die Veröffentlichung von Brehm, Janisch und Wiedemann (10) hinweisen. Danach bewirken 20mg Östronsulfat in den beiden Zyklusphasen, im Klimakterium und bei Ovariectomierter (Operation liegt mehr als 1,0 Jahre zurück) eine Steigerung des Minutenvolumens. In der Corpus luteum Phase besteht die Hormonwirkung nur 35 min lang.

Wir verabreichten nun noch in mehreren Phasen höhere Hormondosen, um damit festzustellen, ob bei Steigerung der zugeführten Hormonmenge eine Abhängigkeit des Wirkungsausschlages von der Dosierungshöhe besteht.

Nach Verabreichung von 50mg Östronsulfat in der Follikel- und Corpus luteum Phase kommt es zu recht ungünstigen Kreislaufreaktionen. Die Herzleistung bleibt - bedingt durch den Anstieg des peripheren Widerstandes - trotz Abfall des Minutenvolumens gleich. Ähnliche ungünstige Erfolge wurden in der Literatur mitgeteilt, wonach einmalige "kleine" Dosen Follikelhormon eine Dilatation und "große" Dosen Gefäßspasmen hervorrufen sollen. (Klose und Otto 56, Scherf 103, 104, 105).

Die Ergebnisse bei den ovariectomierten Versuchspersonen sind anders. Auffällig war schon bei der von Brehm (10) gemachten Mitteilung bei einer Dosis von 20mg, die sehr geringe Steigerung des Minutenvolumens nach Injektion des Hormons. Bei unseren Versuchen folgt auf die Verabfolgung nicht der gleiche Effekt wie während des Zyklus, es zeigt sich vielmehr eine Minutenvolumenzunahme, die einer geringeren Östrogenmenge - 20mg - während des Zyklus verabreicht, entsprechen.

Unsere Vermutung eines Empfindlichkeitsverlustes des Organismus in - natürlicher oder künstlicher - Menopause wird auch durch diese Reaktion bestätigt.

Bei den Versuchen mit der gleichen Dosis bei Männern ergab sich kein eindeutiger Befund.

20mg bzw. 40 mg Östronsulfat

Wir gaben auch in der Menopause höhere Hormondosen, um zu sichern, daß auch in dieser Phase für die Sexualhormone ein erhöhter Schwellenwert besteht, der nach Überwindung deutliche Reaktionen zeigt.

Während 5mg Östronsulfat noch eine starke anhaltende Senkung des Minutenvolumens (mit allen übrigen typischen Zeichen eines Vagotonus) bewirken, lösen 20mg und auch 40mg eine überzeugende und starke Steigerung aus. Auffällig ist, daß die Wirkung nicht bis zum Versuchsende andauert.

Der von uns vermutete Schwellenwert konnte durch Steigerung der Hormondosis festgestellt werden. Es dürfte nach unseren Beobachtungen so sein, daß zwar in - natürlicher und künstlicher - Menopause die Empfindlichkeit gegen das Gonadenhormon abgenommen hat. Nach Überschreiten dieser unteren Grenze ist aber die gleiche Reaktion auslösbar wie zur Zeit der Geschlechtsreife. Durch das Sistieren der Gonadenfunktion ist eine Erhöhung der Reizschwelle den Östrogenen gegenüber zustande gekommen, die Reaktionsfähigkeit über dieser Grenze bleibt in vollem Umfange erhalten.

Zusammenfassung

Wie sich eine untere Grenze feststellen ließ, die die Wirkung einer physiologischen Menge Östrogen von einer höheren trennte, so konnten wir nachweisen, daß es auch einen oberen Grenzwert gibt. Man kann nicht mit beliebig starker Erhöhung der Dosis Steigerungen des Minutenvolumens auslösen. Es wird eine obere Grenze erreicht nach deren Überschreiten eine Senkung des Minutenvolumens eintritt. Nach unseren Ergebnissen ist der untere Grenzwert während der Geschlechtsreife und danach verschieden hoch. Das Verhältnis des oberen und unteren Grenzwertes zueinander scheint aber konstant zu bleiben.

Proluton i.v.

Das Erkennen der typischen Verläufe ist in dieser Versuchsgruppe nicht leicht. Die Ergebnisse werden durch die Auswirkungen des Lösungsvermittlers auf die Kreislaufdynamik gewissermaßen maskiert. Wenn man aber die Kurven des Hormontestes auf die relativen Werte aus der Lösungsvermittlermessung bezieht, werden dennoch deutliche Reaktionen ersichtlich. Man darf nur dem Fehler nicht verfallen, die Werte aus der Hormonmessung auf den Nullwert oder die 100% Linie beziehen zu wollen.

Die Menge von 40mg Proluton reicht in der Follikelphase nicht aus, eindeutige sympathische Reaktionen des Kreislaufs auszulösen. Der Anstoß ist zu gering, den in der Follikelphase herrschenden Vagotonus zu überwinden. Beobachtungen von anderen Autoren helfen uns, einen Weg zur Erklärung zu finden.

Brehm(10) gibt bei allen Zustandsphasen des Funktionskreises Hypophyse-Ovar mit Ausnahme der Follikelphase eine Minuten-
volumensteigerung nach 40mg Proluton an. Am deutlichsten war
der Effekt in der Corpus luteum Phase. Andere Beobachtungen
von Janisch(50) und Wiedemann(118) kann man stützend mit heran-
ziehen.

Wir möchten diese unterschiedliche Verhaltensweise zwischen
Follikelphase und allen anderen Zustandsphasen der Frau mit
dem relativ hohen Östrogenblutspiegel in der ersten Zyklus-
phase erklären. In der Follikelphase ist durch das Östrogen
bedingt, eine parasympathikotonusstabilisierende Wirkung zu
registrieren. Die zugeführte Progesteronmenge ist nun zu ge-
ring, die wirksame Relation Östrogen:Progesteron zu verschie-
ben. Die Progesteronmenge ist durch die Anwesenheit des Östro-
gens bedingt zu gering, um via Hypophyse die Hemmung des Pa-
rasympathikus zu bewirken, und zugleich noch die Umstellung
zum Sympathikus zu fördern. Unsere Deutungsversuche werden
durch die eindeutig Minutenvolumenvermehrende Wirkung in
der Gruppe der Ovariectomierten bestätigt. Dort reicht die
gleiche Menge Proluton aus, - die stabilisierende Kraft des
Follikelhormons fehlt - die klare Umstellung zu bewirken.
Bei dieser Dosis sind wir im Bereich der physiologischen
Vorkommensgröße des Proluton. Dies beweisen nicht nur die
Kreislaufreaktionen, auch Mitteilungen über Serumbestimmungen
von Forbes(35), Ober(75), Buchholz(12,13) und Corner(22) be-
stätigen dies.

Unsere Vermutung wurde auch noch von anderer Seite bestätigt.

Durch die Steigerung der Prolutondosis lösten wir in der Follikelphase eindeutige Minutenvolumensteigerungen aus. Wir können daraus folgern, daß für die Wirkung des Proluton neben dem wirksamen Blutspiegel eine Verschiebung des Verhältnisses Östrogene:Progesteron entscheidend ist. Dabei sind 40mg Proluton in der Follikelphase zu niedrig, diese notwendige Änderung der kritischen Spiegeldifferenz herbeizuführen.

Die zu unseren Beobachtungen widersprechenden Befunde von Efkemann und Strüver(29,30) lassen sich wahrscheinlich durch den Lösungsvermittlereffekt erklären. Auch bei unseren Messungen fiel zunächst auf, daß das Hormon-Lösungsvermittlergemisch eine Minutenvolumensenkung verursachte, wenn man die Ergebnisse auf den Ruhe- oder 100%-Wert bezog. Erst nachdem wir an mehreren Personen den Lösungsvermittler durchgetestet hatten und die Messungen nach Proluton dann auf diese Messung bezogen, war der Effekt deutlich. Andererseits stützen sich obige Ergebnisse (29,30) auf Tierversuche und nach Ratschow besteht die Möglichkeit, daß geängstigte Tiere abwegig reagierten.

Kaufmann(53,54), Burger(18) gaben dann eine optimale Hormonwirkung auf das Endometrium an, wenn ein Mischungsverhältnis Östrogene:Progesteron wie 1:20 vorliegt. Bei der Kreislaufwirksamkeit scheint nicht das gleiche Verhältnis zu bestehen, wie unsere Beobachtungen über die gute Wirkung bei Ovariectomierten zeigen.

Cyren B forte oleosum i.m.

Wir haben vergleichende Kreislaufmessungen mit den synthetischen Stilbenen deshalb unternommen, weil man ihnen nachsagt, sie könnten die Östrogene in ihrer Wirkung voll ersetzen (Petzold 81, Schumann 109, Franke 36, Muntau 72).

Unser Ziel war es, nachzuweisen, ob ein Kreislauffeffekt besteht, und in welchem Ausmaß er auslösbar ist.

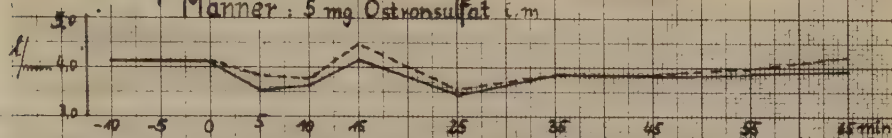
Die Kreislaufreaktionen lassen sich bei allen Gruppen gut mit der Dosierung von 1mg Östronsulfat vergleichen. Es kommt zu einer Senkung des Minutenvolumens und zu einem Schen- gang des Kreislaufes. Somit konnten wir die kreislaufaktive Wirkung des Cyren B bestätigen, die auch Schumann (109), Muntau (72), Franke (36) und auch andere schon mitteilten.

Bei Ovariectomierten und in der Menopause kam es zu sehr deutlicher Steigerung des Minutenvolumens. Bei der Stilbenverabfolgung besteht also bei diesen beiden zusammengehörigen Gruppen in der Kreislaufreaktion nicht die Abhängigkeit von der Intaktheit des Funktionskreises Hypophyse-Ovar, wie wir sie bei den natürlichen Gonadenhormonen beobachteten.

Abschließend können wir zusammenfassend sagen, daß mit Cyren B oleosum, obwohl chemisch zwischen Östrogenen und Stilbenen keine Verwandtschaft besteht, zufällig die gleichen Kreislaufreaktionen ausgelöst werden können. Nach unserer Beobachtung übertreffen sie nicht die Wirkung der Östrogene. Wir stimmen mit dieser Auffassung mit Ratschow (89, 91) auf den ersten Blick nicht überein. Mit Cyren konnte er an der Rat-

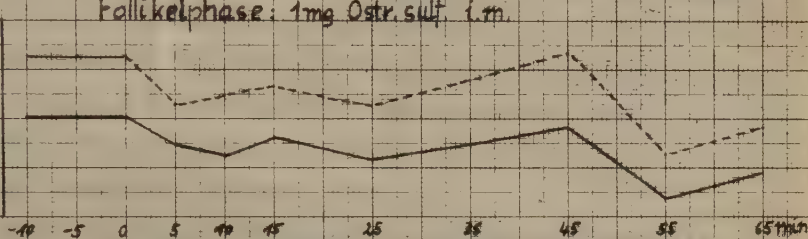
Abb. 27

Männer: 5 mg Östronsulfat i.m.

V_m

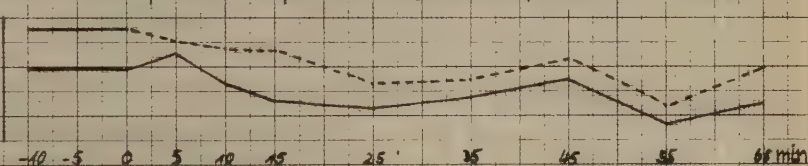
Follikelphase: 1mg Östr. sulf. i.m.

f/min



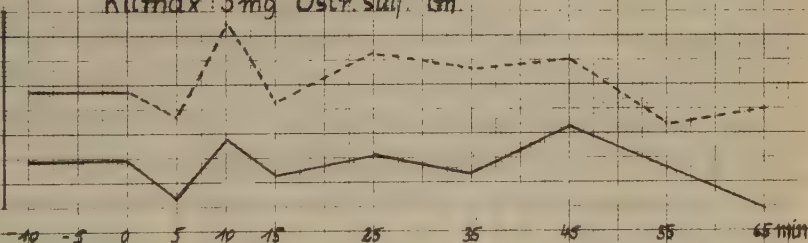
Corpus luteumphase: 1mg Östr. sulf. i.m.

f/min



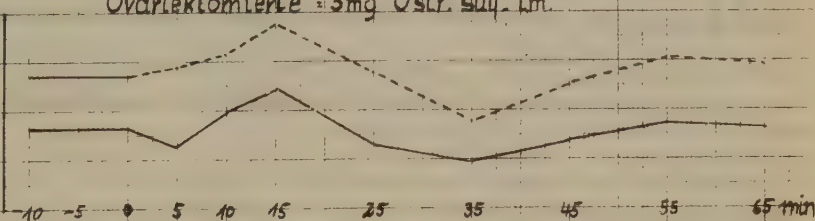
Klimax: 5mg Östr. sulf. i.m.

f/min



Ovariectomierte: 5mg Östr. sulf. i.m.

f/min



terschwanznekrose stärker hyperämisierende Wirkungen als mit den natürlichen Östrogenen beobachten. Dieser scheinbare Widerspruch klärt sich, wenn man die Veröffentlichungen Hohlwegs (47/lu.2) und die Mitteilung Starcks (Embryologie, 1955, Thieme vlg.) berücksichtigt. Danach gehört die Schwanzregion mehr zur Genitalsphäre, und wird ebenso wie diese mehr hormonal gesteuert. Hiermit würde auch Massenbach sehr gut übereinstimmen, der für einen Endometriumaufbau bei der Kastratin 25mg Östradiolpropionat brauchte, den gleichen Effekt jedoch mit long Cyren erreichen konnte.

Durch die synthetische Natur scheint die Ausscheidung verzögert und damit eine längere Wirkung als bei den Östrogenen zu bestehen.

Vergleich der nach zwei verschiedenen Methoden bestimmten Minutenvolumina. (Abb.27)

Wir möchten es nicht unterlassen, auf eine Einzelheit, die wir immer wieder beobachteten, hinzuweisen.

Das Minutenvolumen bestimmten wir jeweils nach zwei verschiedenen Methoden, um uns einer gewissen Kontrolle zu unterziehen. Zunächst errechneten wir das Schlag- und Minutenvolumen nach der von Wezler und Pöger angegebenen Methode. Danach bestimmten wir es aber auch noch nach der von Brömser und Ranke angegebenen Art. Bei der Auswertung und graphischen Darstellung zeigten beide Kurven gleichen Verlauf, lediglich die absoluten Werte differierten. Dabei waren die nach der Wezler-Pöger'schen Methode bestimmten Werte stets kleiner als die entsprechenden nach Brömser-Ranke. Diese Differenz ist durch

grundlegenden theoretischen Fehler bedingt, die in der Formel von Brömser-Ranke enthalten sind. Jedoch bleibt der praktische Wert der Schlagvolumenformel nach Brömser-Ranke durch die gegenseitige Neutralisation der theoretischen Fehler und durch die Einführung des empirischen Korrekturfaktors Z bis zu einem gewissen Grade erhalten (nach Wezler 117/3). Wir geben, um die Kurven weiter oben übersichtlicher zu halten und aus Platzmangel, hier nicht alle Kurven wieder, sondern führen nur einige Beispiele an. In der Abbildung 27 entspricht die ausgezogene Kurve der Messung nach Wezler-Böger und die gestrichelt gezeichnete der nach Brömser und Ranke.

Temperaturmessung

Wir maßen bei unseren Untersuchungen die Temperatur oral. Es wurden ähnliche Beobachtungen von Janisch(50) mitgeteilt - allerdings nur für Progesteron -. Wir werden später auf diese Ergebnisse zurückkommen.

Östrogene

Palmer(78,79) sah nach 5mg Östronbenzoat bei Ovariectomierten eine Senkung der Basaltemperatur. Mit ihm stimmen eine Reihe amerikanischer Autoren überein. (cit. nach 1,2) Rubinstein(97) hält den präovulatorischen Temperaturtiefststand durch die Östrogenaktivität dieser Zeit verursacht.

Wir konnten diese oben zitierten Ergebnisse nicht bestätigen. Nie fanden wir einen Temperaturrückgang. Bei den Ovariectomierten registrierten wir sogar einen Anstieg der Oraltemperatur. Möglicherweise ist die Temperatursteigerung bei unseren Beobachtungen durch sympathikotone Wirkung der Östrogene bedingt. Es ist nämlich auffällig, daß durch 50mg eine stärkere Temperatursteigerung veranlaßt wird als durch 5mg.

Gestagene

Die Temperaturwirkung der Gestagene soll über das Temperaturzentrum erfolgen. Die Empfindlichkeit soll viel größer sein als die des Genitaltraktes (Buxton-Engle 20, Magallon und Masters 65, Perlmann 80).

Wir sahen nach Prolutoninjektionen in der Follikelphase eine deutliche Temperatursteigerung. Einmal blieb sie aus, als die Temperatur schon in der Ausgangslage $37,2^{\circ}\text{C}$ betrug. Diese

letzte Beobachtung darf nicht stören. Es sind ähnliche Mitteilungen in der Literatur bekannt. Es soll danach nur dann zu Temperatursteigerungen kommen, wenn sie normal oder schwach erniedrigt ist. (Ratschow 89, 91, Franke 36).

Bei Kastratinnen konnten wir keine überzeugende Steigerung erzielen. Wir stehen damit mit Janisch (50) im Einklang. Er sah bei allen Zustandsphasen der Frau eine Steigerung der oral gemessenen Temperatur nicht aber bei den Ovari-ektomierten. Er forderte deshalb eine Abhängigkeit des thermogenetischen Effektes von der Intaktheit des Funktionskreises Hypophyse-Ovar.

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu Magallon und Masters (65), die bei allen, auch bei Männern, Greisinnen, Ovari-ektomierten, eine Temperatursteigerung sahen.

Aus unseren Messungen und denen von Janisch (50) möchten wir annehmen, daß durch das Fehlen der Gestagene das Temperaturzentrum in der - natürlichen oder künstlichen - Menopause stumm geworden ist. Eine andere Erklärung bliebe noch rein hypothetisch zu erörtern. Man könnte annehmen, daß eine bestimmte Relation Östrogene: Progesteron vorhanden sein muß, um einen Temperatureffekt zu bewirken. Dieser Gedanken drängt sich durch unsere Beobachtungen auf. Andererseits haben aber auch zahllose Veröffentlichungen bewiesen, daß zur optimalen Wirkung der Gonadenhormone ein bestimmtes Verhältnis Östrogen: Progesteron notwendig ist. Leider fanden sich bei diesen letzten Mitteilungen keine Hinweise auf die Temperaturwirksamkeit.

Cyren B oleosum

Die Temperaturerhöhung durch Cyren B tritt in allen Versuchen auf. Als synthetisches Produkt besitzt es diese Wirkung, ohne daß hier etwas über den Wirkungsmechanismus gesagt werden kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei jeweils mindestens 10 Kreislaufanalysen an 120 kreislaufgesunden Personen bauen wir unsere Aussagen auf 1200 Kreislaufanalysen.

Indem wir verschiedene Hormondosierungen in den verschiedenen Geschlechtsphasen der Frau verabreichten, gelang uns der Beweis, daß die Empfindlichkeit des fraulichen Organismus den Gonadenhormonen gegenüber von einer Reihe von Bedingungen abhängt.

1. So ist zunächst der Funktionszustand des Wirkungskreises Diencephalon-Hypophyse-Ovar entscheidend.
2. Wichtig ist neben dem Funktionskreis der zur Zeit des Versuchs bestehende Blutspiegel des Gonadenhormons. Dieser bestimmt dann die bei der Ausgangslage herrschende vegetative Tonuslage und gibt eine Grundmenge ab, zu der sich das zu prüfende Hormon in Beziehung setzen muß.
3. Wir mußten zur Klärung der unterschiedlichen Reaktionen bei der Verabreichung des Follikelhormons Grenzwerte annehmen.
 - a. Zunächst stellten wir einen unteren Grenzwert fest. Dieser Wert liegt ungefähr in Höhe des physiologischer Weise vorkommenden höchsten Hormonblutspiegels. Wenn das natürlicher Weise vorkommende Hormon und das zugeführte diesen Wert nicht überschreiten, dann kommt es zu physiologischen Wirkungen.
 - Dieser erwähnte Schwellenwert ist nicht während des ganzen Lebens konstant. Wir konnten nachweisen, daß der

Organismus an Empfindlichkeit den Gonadenhormonen gegenüber verliert, wenn der Funktionskreis - wie in der natürlichen oder künstlichen - Menopause einige Jahre nicht mehr besteht.

b. Wird aber diese Reisschwelle überschritten, so kommt es via Hypophyse zu Gegenregulationen. Umschaltmechanismen treten in Kraft, und es kommt zu Änderungen der Kreislaufdynamik. (Minutenvolumenanstieg).

c. Durch weitere Steigerung der Follikelhormondosis stellten wir fest, daß es auch nach oben noch einen Grenzwert gibt. Nach dessen Überschreiten kommt es erneut zu einer Senkung des Minutenvolumens.

Gestützt werden unsere Annahmen durch die Cyrenversuche. Dieses Pharmakon hat eine ganz andere chemische Zusammensetzung als die Östrogene, hat aber östrogene Eigenschaften. Die Grenzwerte, die wir bei der Verabfolgung von Östrogen beobachteten, zeigten sich bei Cyren B nicht.

Auch für das Progesteron besteht ein unterer Schwellenwert, der in allen Phase bei 40mg liegt. Nur in der Follikelphase wird durch den relativ hohen Östrogenblutspiegel dieser Wert etwas erhöht.

Im Gesamten haben wir bewiesen, daß allein durch Änderung der verabreichten Hormondosis bei gleichem Versuchsgut entgegengesetzte Reaktionen zu erzielen sind.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Artner, J., Arch. Gynäk. 185, 85, 1954
2. Artner J. und Tulzer R., Arch. Gynäk. 188, 364-375, 1957
3. Baker Th. W. und Willius F. A., Amer. J. med. Sci. 196, 815, 1938
4. Balard P. und Sidain J., zit. nach Veit-Stöckel, Hdb. d. Gynäk.
5. Barr D. P., Lehren. dis. 1, 63, 1955
6. Bergmann, Zschr. f. ärstl. Forschg. 39, 73, 1942
7. Bird S., Endocrinology 39, 149, 1946
8. Braun, Med. Mschr. 426, 1954
9. Brehm H., Arch. Gynäk. 184, 103, 1953
10. Brehm H., Janisch K. und Wiedemann J., Die Med. Welt S. 1185, (1957)
11. Brehm H. und Kummert W., Med. Welt Nr. 3, 1961
12. Buchholz H. U., Die Medizinische 24, 906, 1957
13. Buchholz H. U., Geb. Fra. 14, 660, 1954
14. Bühler F., Med. Klinik Nr. 16, 1959
15. Bürger M., Alter und Krankheit, 3. Aufl., Thieme Vlg., Leipzig
16. Bürger M., Hippokrates 21, 677, 1958
17. Bürger M., Geschlecht und Krankheit, Lehmann, München 1958
18. Burger H., D. M. W. 45, 1991, 1958
19. Burger H., Hager C. und Zimmermann G., Arch. Gynäk. 184, 86, 1953
20. Buxton C. L. und Engle E. T., Amer. J. of Gyn. and Obstet. Vol. 60, 539, 1950
21. Cavallini und Massarini, Il Pharmaka VI, 397, 1949
22. Corner The Hormons in Human Reproduction, Prince Town Univ. Press
23. Cranicianu A., J. Physiolog. et Path. génér. 30, Nr. 2
24. Crispoldi E., Riv. d. Biol. Vol. XXVI, fasc. II, 1938-XVI, 242

25. Curtius F. Krüger K.H., Das vegetativ endocrine Syndrom
der Frau, Urban u. Schwarzenbg, Mohn,
1952
26. Cyren B Therapie, Bayer-Leverkusen
27. Davis C.D. und Kelsey J.F., Proc. soc. exper. biol. med. 74, 501, 1950
28. Döring G.K., Klin. Wschr. 31, 42, 1000, 1953
- 28/1. Döring G.K. und Feustel E., Arch. Gynäk. 184, 522, 1954
29. Effkemann G., Arch. Gynäk. 169, 307, 1939
30. Effkemann G., Zentrbl. Gynäk. 22, 1248, 1939
31. Eichbaum F., Arch. Gynäk. 138, 1939
32. Elert R., Wien. klin. Wschr. 63, 822, 1951
33. Engelhardt E. und Rimpl, Klin. Wschr. 3, 101, 1934
34. Feichtinger H., Zentrbl. Gynäk. 33, 1192, 1952
35. Forbes, Endocrinology 41, 158, 1942
36. Franke H., Münch. Med. Wschr. 45, 1613, 1939
37. Glendy R.E., Levine S.A. und White P.P., J.A.M.A. 109, 1775, 1937
38. Grollmann A., Amer. J. Physiol. Vol. 96, 1, 1931
39. Grorond, zit. nach Bär: D.M.W. 1482, 1954
40. Hechter, Pinkus und Zaffaroni, Recent Progr. in Hormon res.
6, 215, 1951
41. Herz, Tullner, Westfall und Emge, Proc. Soc. Exper. Biol. Med.
72, 187, 1949
42. Hochrein M. Med. Klin. 1209, 1957
43. Hochrein M. Med. Klin. 52, 29, 1249, 1957
44. Hochrein M., Med. Klin. Nr. 16, 1958
45. Höchster und Quastel, Naturel 164, 865, 1949
46. Hoff F., Klin. Physiol., Thieme Vlg., 1957
47. Hoff F., Tgg. Dtsch. Ges. Gynäk. FFM. 1958

- 47/1. Hohlweg W., W.klin. Wschr. 45, 1944
48. Hoskins W.M., Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 73, 440, 1950
49. Jagie N olog. und Patholog. d. Weibes, Seitz-Amreich, Urb-Schwarzbg., Berlin
50. Janisch K., Inaug. Diss. Frankfurt/Main, 1956
51. Kaiser R., Geb. Fra. Heft 4, 655, 1958
52. Katsch G. und Pickert H., Hdb. inn. Med. 4. Aufl. Bd. III/1, 1953
53. Kaufmann C., Geb. Fra. 76, 1953
54. Kaufmann C., Klin. Wschr. 33, 345, 1955
55. Kindling E., Inaug. Diss. Frankfurt/Main, 1955
56. Klose H. und Otto I., Zschr. f. ges. Innere Med., Cardiologie
Heft 2, 1954
57. Krötz Ch. und Wiebers W., M.M.W. 11, 203, 1943
58. Kylin E., Klin. Wschr. 470, 1935
59. Labhardt und Hüsey, zit. nach Stöckel, Lehrbuch d. Gynäk. 1952
60. La Delfa, Referat: Berichte d. Gynäk. 38, 177, 1939
61. Lasch F., Med. Klin. 26, 932, 1953
62. Liebhardt St., Zentrbl. Gynäk. 1896, 1934
63. Löser G., Zschr. f. exper. Med. 105, 430, 1939
64. Luft R. und Malmstrom G., Zschr. f. Kreislaufforsch. 38, 7/8, 30, 1949
65. Magallon D.T. und Masters W.H., J. clin. Endocrin. Vol. 10, 511, 1950
66. Marx H. Der Wasserhaushalt, Bln., Springer Vlg., 1935
67. Massenbach W.v., D.M.W., 81, 2031, 1956
68. Mazer C., J.A.M.A., 105, Nr 4, 1935
69. Mc Grath E.J.G., Arch. Int. Med. 55, 942, 1935
70. Milla E. und Grumelli, Il Pharmacia Iv, 150, 1950
71. Molnar und Petranyi, Zschr. f. klin. Med. 141, 726, 1943
72. Muntau E., Zentrbl. Gynäk. 73, 1212, 1951

73. Neustätter Th., Amer. J. of Obst. and Gyn. 46, 4: 530, 1943
74. Obal A., Ärztl. Wschr. 5, 804-831, 1950
75. Ober K.G., Klin. Wschr. 29, 53, 1951
76. Ober K.G., Arch. Gynäk. 184, 543, 1954
77. Ober K.G., D.M.W. 80, 552, 1955
78. Palmer A., Surg. Gyn. Obst. Vol. 75, 768, 1942
79. Palmer R. und Devilors J., J. Soc. Fr. Gynäk. 1939, February
80. Perlmann R.M., J. of Gerontology 5, 26-29, 1950
81. Petsold H., Arch. int. pharmacodyn. 1953, XCV, Nr. 2
82. Pfeiffer E., Endocrin. 47, 83, 1950
83. Pick R. und Stämmler J., Referat: Arzneimittelforsch. 3, 225, 1953
84. Pineles F., Endocrin. 5, 1929
85. Rakoff A.E., zit. nach wiss. Tab. Geigy 1953
86. Ratschow M., Zentrbl. inn. Med. 88, 74, 1937
87. Ratschow M., Endokrinologie 26, 3/4, 157, 1949
88. Ratschow M., Neue med. Welt 40, 1950
89. Ratschow M., Die Medizinische 18, 608, 1952
90. Ratschow M., Die peripheren Durchblutungsstörungen, 5. Auflg.
91. Ratschow M. und Meyer H., Grundlagen der Therapie mit Sexualhormonen in der inneren Medizin, Enke Vlg., Stgt., 1952
92. Ratschow M. und Streckner, Zschr. f. klin. Med. 137, 576, 1940
93. Redisch, M.M.W. 1, 589, 1923
94. Reynolds, J. of Physiolog. 95, 258, 1939
95. Richter K. und Albrich W., Wien. klin. Wschr. 177, 1952
96. Robinson, Annals intern. Med. 48, 95, 1958
97. Rubinstein H.S., Endocr. 22, 243-252, 1938
98. Rünther J.R. und Theiss, Med. Klin. 17, 819, 1959
99. Sandrowski W., Med. Welt Nr. 16, 1951

100. Sandweiss D.J. und Mitarbeiter, Amer. J. of Digest. Diseases
and Nutr. 6, 6, 1939
101. Schachter und Marrison, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 35, 222, 1936
102. Scheller E.F., Med. Welt 622 u. 654, 1942
Med. Mschr. 202, 1950
Med. Klin. 2264, 1959
103. Scherf D., Klin. Wschr. 1, 44, 1939
104. Scherf D., Klin. Wschr. 17, 44, 1938
105. Scherf D., W. klin. Wschr. 1045, 1937
106. Schimmert G., Klin. Wschr. 26, 449, 1948
107. Schimmert G., Schweiz. med. Wschr. 25, 598, 1951
108. Schulz F.H. und Knobloch H., Menstruation und Innere
Medizin, Thieme Vlg., Leipzig, 1954
109. Schumann H., Therapiewoche 2, 401, 1951/52
110. Spitzer R.S., Lee K. und Thomas W., Amer. Heart J. 53: 805, 1957
111. Stamber und Mitarbeiter, Annals New York Acad. of Sci.
64, 596, 1956
112. Steffenelli N., W. klin. Wschr. 2, 31, 1956
113. Steimach, Redisch und Kun, Klin. Wschr. 1, 889, 1936
114. Steinkamm E. und Gießen W., Zentrbl. Gynäk. 60: 370, 1936
115. Wallis O., Zentrbl. Gynäk. 48, 2839, 1936
116. Watzka M., D. M. W. 75, 1231, 1950
117. Weidner W., Klin. Wschr. 21, 865, 1942
- 117/1. Wetzler K., Zschr. f. Altersforsch. 3, 199, 1942
/2. Wetzler K., Verhandlg. d. dt. Ges. f. Krsf. forsch. 24, 74, 1958
/3. Wetzler K., Klin. Wschr. 36, 782, 1958
118. Wiedemann J., Veröffentlichung in Vorbereitung, Inaug. Diss.
Frankfurt/Main.

119. Wiest, zit. nach Samuel: Metabolism of Steroidhormons and
Progress in the Chemistry of Fats and other Lipids, 1955
120. Wilbrand K., Z. Geburtsh. 144, 183, 1955
121. Willig H. und Steinmann W., Z. Geburtsh. 142, 72, 1954
122. Woydt, Inaug. Diss. Hamburg
123. Wuest J.H., Dry T.J. und Edwards J.E., Circulation 7, 801, 1953
124. Zander J., Geb. Fra., 10, 876, 1957
125. Zander J., Geb. Fra. 11, 876, 1957

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr.med.H.Naujoks für die Erlaubnis, in der von ihm geleiteten Klinik arbeiten gedurft zu haben.

Ein ganz besonderes Bedürfnis ist es mir, Herrn Priv.Doz.Dr. med.H.Brehm für die Überlassung des Themas, für manchen guten Rat und für seine tatkräftige Hilfe meinen Dank auszusprechen.

L e b e n s l a u f

Am 7.Oktober 1933 wurde ich als Sohn des Johann Rosmanitz und seiner Ehefrau Katharina geb.Mesch in Stanischitsch Kreis Sombor in Jugoslawien geboren.

Dort besuchte ich die ersten vier Klassen der Volksschule von 1940-1944.Im August 1947 wurde ich in die Sexta des Alten Realgymnasiums zu Gießen aufgenommen.Am 1.März 1955 bestand ich an der gleichen Schule die Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1955 begann ich das Medizinstudium an der J.W.Goethe Universität zu Frankfurt/Main.Im Juli 1957 bestand ich an der medizinischen Fakultät der gleichen Hochschule das Physikum und am 28.Februar 1961 das ärztliche Staatsexamen.

Zur Zeit,seit 15.März 1961,bin ich als Medizinalassistent in der Universitätshautklinik in Frankfurt/Main tätig.

